

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE
DER TRYPSINSTIMULATION DES PANKREAS
DURCH INTRAVENÖSE TOLBUTAMIDGABE

HELLA FRICKE

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof.Dr. Schölmerich)

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER TRYPSINSTIMULATION
DES PANKREAS DURCH INTRAVENÖSE TOLBUTAMIDGABE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

HELLA FRICKE, geb. Berner
aus Mainz

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Fischer
Referent : Professor Dr. B. Knick
Korreferent : Professor Dr. P. Schölmerich
Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1975

I N H A L T

	Seite
1. <u>VORWORT</u>	1
2. <u>EINLEITUNG</u>	2
3. <u>THEORETISCHER TEIL</u>	
3.1. Zur Entwicklung der Anschauungen über die Pankreasekretion	5
3.2. Heutiger Stand der Kenntnisse über die exkretorische Pankreasfunktion	7
3.3. Pankreasfunktionstests und ihre Bewertung	10
4. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	
4.1. Patientengut	16
4.2. Experimentelle Methodik	17
4.3. Durchführung der Analyse	18
4.4. Ergebnisse	25
4.5. Statistische Auswertung	27
4.6. Diskussion	37
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	43
6. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	44
7. <u>ANHANG</u> (graphische Darstellungen der Ergebnisse)	52

1. VORWORT

Will man die exokrine Funktion des Pankreas beurteilen und Störungen der Sekretion diagnostisch auswerten, ist es notwendig, die physiologische Tätigkeit dieses Organs zu untersuchen. Hierzu stehen zwei Gruppen von Verfahren zur Verfügung (61):

- 1) Direkte Verfahren: das Pankreassekret wird mit Hilfe von Sonden gewonnen und auf seinen Gehalt an Enzymen und Mineralien untersucht.
- 2) Indirekte Verfahren: nach oraler Zufuhr von Stoffen, deren Aufnahme von der Sekretion des Pankreas abhängt, wird die Konzentration dieser Stoffe selbst oder ihrer Metaboliten im Blut oder Harn bestimmt und auf die Pankreasfunktion geschlossen.

Da bei den indirekten Methoden jedoch Resorption und Stoffwechsel der verwendeten Substanzen eine Rolle spielten, so daß die Ergebnisse nur bedingt auf das Pankreas zu beziehen sind, ist die direkte Bestimmung der Sekretionsprodukte zur Funktionsdiagnostik vorzuziehen.

Es ist zu berücksichtigen, daß die direkte Untersuchung des Pankreas nicht ohne einen Eingriff in das zu beobachtende System möglich ist. Dieser Eingriff kann aber die Reaktion des Organs und die normale Regulation seiner Tätigkeit ganz unkontrolliert verändern. Die Sekretion unter physiologischen Bedingungen nach Nahrungsaufnahme wäre nur nach Sondierung des Pankreasgangs oder nach Anlegen einer Pankreasfistel möglich, da bei den üblichen Verfahren entweder eine quantitative Gewinnung des Sekrets nicht möglich ist oder die Probemahlzeit nicht in das Duodenum gelangt. Schon die Duodenalsonde nach SARLES und MERCADIER (67) stellt einen Reiz dar, der mit einer veränderten Enzymreaktion beantwortet wird. Aus diesen Gründen ist die Pankreassekretion nach Nahrungsaufnahme nicht exakt

erfaßbar.

Wenn die physiologische Funktion des Organs aber unter definierten Bedingungen - die reproduzierbar sind - gemessen wird, ist es denkbar, daß sich ein Bereich abgrenzen läßt, der die Reaktionen des gesunden Pankreas auf exogene Reize umfaßt, aber auch erlaubt, die pathologischen Sekretionsleistungen abzugrenzen.

2. E I N L E I T U N G

Die für die Pankreasfunktionsdiagnostik gebräuchlichen Provokationsmittel und die Reproduzierbarkeit der damit gewonnenen Testergebnisse sind aus technischen Gründen in der klinischen Anwendung von unterschiedlichem Wert. Zur Pankreasfunktionsdiagnostik dürfte mit Rücksicht auf die Ausschaltung resorptionsbedingter Fehler, neuraler Mechanismen und enteraler Störungen des Pankreasreflexes ein Provokationstest mit parenteral wirksamen Pankreasstimulatoren wie den physiologischen intestinalen Sekretionshormonen Pankreozymin und Sekretin für klinische Testzwecke zu bevorzugen sein. Da es bislang nur wenige parenteral wirksame Pankreassekretionsstimulatoren gibt und sich die Möglichkeit der Kombination eines endokrinen und exokrinen Pankreasfunktionstests im Hinblick auf klinische Brauchbarkeit in Form von Tolbutamid anbot, soll in dieser Arbeit der für die Pankreasexkretion unterschiedliche Sulfonylharnstoffeffekt in klinischen Untersuchungsserien mit intravenösen Tolbutamidgaben an Diabetikern und Stoffwechselgesunden studiert werden.

Tolbutamid (Artosin^R), ein oral und parenteral wirksames Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffreihe, wird bei intravenöser Anwendung zur Diabetesdiagnostik verwandt, da es die Eigenschaft hat, beim Gesunden

den Nüchternblutzucker stärker als bei Menschen mit latentem oder subklinischem Diabetes mellitus zu senken. Bei der Durchführung des intravenösen Tolbutamid-Tests zeigte sich bei ersten Untersuchungen eine gewisse Wirkung dieser Substanz als Stimulans der Pankreas-Amylasesekretion (44, 45). Eine Steigerung der Amylasesekretion wurde auf eine Aktivierung der Proteinsynthese in den Drüsenzellen zurückgeführt (12). Experimentelle Untersuchungen an Ratten mit einer Pankreasgangfistel ergaben, daß Tolbutamid in hypoglykämisierenden Dosen die Amylasesekretion steigerte - im Vergleich mit Parasympathicomimetika jedoch in deutlich geringerem Ausmaß (31). Dabei trat die stärkste Amylasesekretion vor der intensiven Blutzuckersenkung ein (45, 31, 46). Neben der Untersuchung der Amylaseaktivität ging man auch der Enzymausschüttung der Carboxypeptidase, Lipase und Chymotrypsin nach (70). Ursprünglich war geplant, die Trypsinaktivität in zeitlichem Zusammenhang mit intravenöser Tolbutamidverabreichung bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden zu studieren und zu vergleichen; außerdem sollte die Verwendbarkeit der Tolbutamidbelastung als Pankreasfunktions-test geprüft werden und in seiner Brauchbarkeit an eigenen Paralleluntersuchungen mit dem Pankreozymin- bzw. Sekretin-Pankreomyzin - Test geprüft werden. Letzteres Vorhaben mußte jedoch aus verschiedenen Gründen abgebrochen werden.

Der klinische Hintergrund der Untersuchungen der Sekretionsleistung des exokrinen Pankreas ist darin zu sehen, daß bei der Abklärung von Pankreaserkrankungen der Nachweis einer Fermententgleisung angestrebt wird, wenngleich auch ein regelrechter Ausfall der fraktionierten Untersuchung des Duodenalinalhalts nicht die Schlußfolgerung auf die Intaktheit des Organs erlaubt, da die exokrine Funktion noch im

Normbereich liegt, wenn nur ungefähr die Hälfte des Parenchyms erhalten ist (7). Durch Stimulation der exokrinen Pankreasfunktion mit Acetylcholinderivaten läßt sich das Abfließen von Pankreasenzymen in die Blutbahn zeigen (53). Dem kommt jedoch keine diagnostische Bedeutung zu, weil das Phänomen auch bei Gesunden auftritt. Wählt man dagegen die physiologischen Hormone Sekretin und Pankreozymin zur Provokation und bestimmt einen Leerwert vorweg, findet man nach der Hormoninjektion nur bei Gesunden gleichbleibende Lipase- und Amylasewerte im Serum (Evokationstest), während bei Abflußbehinderung in den intrapankreatischen Gängen im Verlauf einer chronischen Pankreatitis oder bei einer Pankreasinsuffizienz die Aktivitäten der Lipase und Amylase im Serum gegenüber einem Nullwert dadurch erhöht sind, daß die Enzyme nach Stimulation vermehrt ins Serum übertreten. Der Provokationstest zur Funktionsuntersuchung des Pankreas zielt dagegen darauf ab, die aktuellen Enzymaktivitäten im Duodenum nach Provokation des Pankreas mit einem Reizmittel zu messen. Beide Tests haben sich als notwendig erwiesen, weil die Serumkonzentrationen alleine - besonders bei den nicht-akuten Pankreatitisformen - normale Lipase- und Amylasewerte zeigen können.

Trypsin ist eine Endopeptidase, die Proteine an ihrer Peptidbindung hydrolysiert. Da die meisten Proteine auch von Chymotrypsin angegriffen werden, sollte man bei speziellen Fragestellungen zur Bestimmung der Trypsinaktivität im Duodenalsaft nicht irgendein Protein (z.B. Casein oder Hämoglobin) verwenden, sondern eines der angegebenen spezifischen synthetischen Substrate. Wenngleich verschiedene Autoren berichten, aktives Trypsin bei Patienten mit akuter Pankreatitis oder bei anderen pathologischen Veränderungen im Serum nachgewiesen zu haben (56, 30), konnte dies von

anderer Seite nicht gezeigt werden (21). Bisher ist es jedoch noch nicht gelungen, einen klinisch brauchbaren Test zur Serum-Trypsinbestimmung zu entwickeln (63); erschwerend dürfte sich hierbei die Tatsache auswirken, daß das Thrombin/Plasmin-System (75) und mindestens drei Trypsin-Inhibitoren (4, 38) einen Einfluß auf die Trypsinaktivität haben dürfen und somit Serumenzymbestimmungen im Vergleich zur Bestimmung der Enzyme nach Provokation im Dünndarm nicht sinnvoll erscheinen lassen.

3. T H E O R E T I S C H E R T E I L

3. 1. ZUR ENTWICKLUNG DER ANSCHAUUNGEN ÜBER DIE PANKREASEXKRETION

Überschaut man die Entwicklung der Anschauungen über die physiologischen Faktoren, welche die Pankreasexkretion regulieren, so findet man um die Jahrhundertwende nervöse Elemente und das Hormon Sekretin in der Diskussion. Die 1897 veröffentlichten Vorlesungen von PAWLOW zeigen Zusammenhänge zum N. vagus und bringen die Vermutung, daß saurer Dünndarminhalt - über einen lokalen Reflexmechanismus - das Pankreas zur Sekretion stimuliert; zudem hielt PAWLOW einen, wenn auch untergeordneten, psychischen Einfluß auf die Pankreassaftsekretion für möglich. In der 1902 erschienenen Übersetzung des russischen Werks (58) wird bereits die Entdeckung des Sekretins durch BAYLISS und STARLING kurz erwähnt. In der klassischen Arbeit dieser beiden Autoren (8) wird erstmals das Konzept einer Pankreasstimulation durch auf dem Blutweg an das Organ herangeführtes Hormon gesprochen.

In den zwanziger Jahren erbrachten FARREL und IVY (20) schließlich einen Beweis für eine Hormonwirkung, nachdem es gelungen war, Sekretin als ein Polypeptid darzustellen. Im gleichen Zeitraum postulierte MELLANBY (51), daß es zwei Faktoren geben müsse, welche auf die Pankreassekretion wirken: Sekretin sei für die Wasser- und Bikarbonatsekretion verantwortlich, der reflektorisch gereizte N. vagus für die Enzymausschüttung. Die Ansicht der Doppelstimulation wurde so begründet, daß man nach Sekretinstimulation einen Pankreassaft fand, der einen niedrigen Enzymspiegel und ziemlich gleichbleibenden Bikarbonatgehalt aufwies; außerdem fand man histologisch nach längerer Sekretengabe mit Zymogen-Granula angefüllte Azinuszellen. Als Beweis für die Wirkung des N. vagus wurde die Tatsache gewertet, daß nach Pilocarpingaben (die als Äquivalent für eine Vagusreizung angesehen wurden) die Enzymaktivität im Pankreassaft anstieg und histologisch eine Entspeicherung der Zymogen-Granula in den Azinuszellen beobachtet wurde. Zu der Zeit wurde noch kein Gedanke daran verschwendet, wie es zu der Reizung des N. vagus kommen könnte.

Erst Anfang der 40-er Jahre gingen HARPER und VASS (33) daran, diesen Sachverhalt durch Versuche mit Katzen zu klären: in den Magen eingebrachte Nahrung erbrachte keine Pankreasstimulation, während nach Passieren der Nahrung durch den Pylorus ein Aktivitätsanstieg der Pankreasenzyme im Dünndarm zu verzeichnen war. Nach Durchtrennung der Pankreas - Nervenengeflechte blieb dieser Effekt erhalten. In Hundeversuchen (17) hingegen kam es nach Vagotomie nicht

zu dem erwarteten Aktivitätsanstieg.

Zu jener Zeit wurden drei Hypothesen diskutiert:

- 1) die Pankreasstimulation erfolgt durch ein resorbiertes Verdauungsprodukt;
- 2) es muß einen lokalen Darm - Pankreas - Reflex geben;
- 3) neben Sekretin gibt es ein weiteres pankreaswirksames Hormon.

HARPER und RAPER (34) konnten in der Folgezeit aus der Mucosa des Dünndarms eine Substanz gewinnen, die sie Pankreozymin nannten. Wurde sie injiziert, kam es im Pankreassaft zu einem Anstieg der Enzymaktivitäten - ohne daß sich die Sekretionsrate änderte. Nach längerer Pankreozymingabe fiel, wie bei Vagus - Reizung, eine Entspeicherung der Zymogen-Granula in den Azinuszellen auf. Während nach vorangegangener Atropingabe der Vagus-Effekt ausblieb, wurde der Pankreozyminmechanismus nicht beeinträchtigt. Untersuchungen von VILLARET und JUSTIN-BESANCON (77) sowie SINCLAIR (73) zeigten, daß die Pankreassekretion von psychischen Einflüssen unabhängig ist. Während für Magen und Darm vago-vagale Reflexe von Bedeutung sind, spielen sie bei der Pankreasstimulation nur eine sehr untergeordnete Rolle, wenn man Ergebnisse aus Tierversuchen betrachtet (35).

3. 2. HEUTIGER STAND DER KENNTNISSE ÜBER DIE EXKRETORISCHE PANKREASFUNKTION

Die wichtigsten Verdauungsenzyme im Dünndarm sind α -Amylase, Lipase und zahlreiche Peptidasen. Während Amylase und Lipase als Enzyme sezerniert werden, liegen die Peptidasen als inaktive Proenzyme vor. Die Mehrzahl von ihnen

wird von Trypsin aktiviert, welches im Dünndarm durch die in der Duodenalschleimhaut gebildete Enterokinase aus Trypsinogen freigesetzt wird (25). Eine Aktivierung von Trypsinogen erfolgt auch autokatalytisch bei Anwesenheit von Kalziumionen und Spuren freien Trypsins (37). Um eine vorzeitige Aktivierung von Proteasen im Pankreas zu verhindern, bilden die Azinuszellen auch einen Trypsininhibitor, der mit den Enzymen zusammen ausgeschieden wird (26).

Bikarbonat macht den größten Teil der Anionen aus, gefolgt von Chlorionen. Beide werden in umgekehrtem Verhältnis sezerniert. Mit einer Steigerung der Sekretmenge kommt es zu einem Anstieg der Bikarbonat - und somit zu einem Abfall der Chloridkonzentration. Die hauptsächlichsten Kationen sind Natrium und Kalium, deren Konzentration identisch ist mit der Serumkonzentration; sie ist unabhängig von der Sekretmenge. Bei der Bildung von Bikarbonat spielt Carboanhydrase eine entscheidende Rolle. Bikarbonathaltige Flüssigkeit dient zur Aufschwemmung der Enzyme und zur Neutralisation des Magensafts im Duodenum, wodurch ein für die Wirkung der Verdauungsenzyme optimaler pH-Wert erreicht wird (25).

Beim Menschen erfolgt ständig - wenn zeitweilig auch eine nur sehr geringe - Pankreassaftsekretion. Vagus und Splanchnikus versorgen Drüsen und glatte Muskulatur der Pankreasgänge und -gefäße neural. Alle Nervenreize, die die Pankreassekretion steigern, sind cholinergisch (25): sie treffen direkt auf die Azinuszellen (und wirken so auf die Enzymsekretion), während der Einfluß auf das Sekretvolumen und die

Ionensekretion sehr viel schwächer ist. Hormonale Reize werden durch Sekretin und Pankreozymmin gesetzt. Sekretin - in der Mucosa des oberen Dünndarms gebildet - stimuliert die Wasser- und Bikarbonatbildung; die zu Beginn einer Sekretinstimulation zu beobachtende Vermehrung des Enzymanteils im Pankreassaft ist ein Ausschwemmungsphänomen präformierter Enzyme. Neben dieser Wirkung führt Sekretin zu einer Hydrocholeresie und Hemmung der Säuresekretion des Magens (25). Pankreozymmin steigert die Enzymsekretion des Pankreas; nach neueren Untersuchungen ist es identisch mit dem Hormon Cholezystokinin, welches eine Kontraktion der Gallenblase hervorruft (22, 42, 74). Neben diesen Wirkungen hat Pankreozymmin auch einen gewissen hydrokinetischen Effekt und zeigt eine gastrin-ähnliche Wirkung am Magen (25).

Intestinale Reize der Pankreassekretion kommen durch Salzsäure und Bestandteile der Nahrung zustande: Salzsäure setzt vor allem Sekretin frei, Eiweißspaltprodukte und Fette hauptsächlich Pankreozymmin. Weiterhin fördert Galle die Pankreassekretion; so ist die Steigerung der Enzymsekretion auf einen dosisabhängigen Gallefluß zurückzuführen (22, 23), wenn man einen Sekretinreiz setzt, da Sekretin alleine ohne Einfluß auf die Enzymsekretion ist.

Nach der Ansicht von GROSSMANN (29) ist die enzymfördernde Wirkung von Sekretin gering, während Gastrin und Sekretin sowie Cholezystokinin und Sekretin einen äußerst wirksamen Reiz zur Enzymsekretion setzen sollen.

3. 3. PANKREASFUNKTIONSTESTS UND IHRE BEWERTUNG

Der Sinn von Pankreasfunktionstests ist darin zu sehen, daß sie die klinische Diagnose von Pankreaserkrankungen untermauern und dazu beitragen sollen, die Prognose und den Behandlungserfolg abschätzen zu können.

Solche Tests sollten sinnvollerweise eine hinreichende Trennung zwischen "normalen" und pathologischen Ergebnissen ermöglichen, damit überhaupt erst eine exakte Diagnose im Krankheitsfall durch Beurteilung der Fehlfunktion gestellt werden kann. Solche Funktionstests sollten idealerweise so sensibel sein, daß Wiederholungen im Verlauf einer Erkrankung eine Beurteilung des Verlaufs und der Prognose erlauben. Zuvor sollte ein Funktionstest jedoch die Art und das Ausmaß der Funktionsstörung erkennen lassen und einen Hinweis auf die notwendigen therapeutischen Maßnahmen geben. Die gegenwärtig geübten Pankreasfunktionstests können nach WORMSLEY (85) wie folgt eingeteilt werden, wobei die Spezifität und die diagnostische Wertigkeit der Test nach unten hin abnehmen:

a) Direkte Pankreasstimulation

Seit den Untersuchungen von CHIRAY et al. (13) hat man die exokrine Pankreasfunktion in der Weise gemessen, daß man das nach Sekretinprovokation gewonnene Sekret analysiert hat. Die so erhaltene Information wurde mit Begriffen wie "Sekretionskapazität" des exokrinen Pankreas u.ä. beschrieben; man nahm an, daß die so

erhaltenen Daten ein direktes Maß für die sekretorischen Pankreasanteile seien. Man konstatierte eine Pankreasdysfunktion, wenn der gefundene Wert außerhalb der Streubreite von "normalen" Individuen lag. Insbesondere wurden unter der Norm liegende Werte als ein Hinweis auf eine Pankreaserkrankung aufgefaßt - im Sinne einer Zerstörung oder Funktionsminderung exkretorischer Pankreasanteile. In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Technik der direkten Pankreasstimulation durch verschiedene Faktoren stark verbessert:

- 1) gezieltere Sondierung;
- 2) Verwendung eines zweiten Provokationsmittels: Pankreozymin;
- 3) Verwendung chemisch standardisierter Hormone, die reproduzierbare Ergebnisse gewährleisten;
- 4) Optimierung der Applikationsweise der Provokationshormone.

Die nach Sekretingabe erfolgende Bikarbonatsekretion führt in der Praxis zu Bikarbonatkonzentrationen, die nur einen sehr groben Anhalt für die Bikarbonat-Sekretionsfähigkeit des Pankreas darstellen, da sie individuell stark schwanken (59) und sich die Werte Gesunder mit denen Pankreaskranker zu weit überlappen (79, 57).

Da sich nach Sekretinprovokation die Bikarbonatkonzentration und die Pankreassaftsekretionsrate mitunter gegenläufig verhalten, ist eine Aussage über normale und pathologische Bikarbonatwerte nur dann sinnvoll möglich, wenn neben der Bikarbonatkonzentration auch das Sekretvolumen angegeben wird (57, 79); so weisen niedrige Bikarbonatkonzentrationen wie z.B.

weniger als 80 mÄq/l nur dann auf eine eingeschränkte Bikarbonatkonzentration hin, wenn gleichzeitig ein niedriges Sekretvolumen gemessen wird (weniger als 50 ml/10 min) (83). Die Enzymsekretion des Pankreas ist ein sehr spezifisches Merkmal und sollte deshalb untersucht werden, um die einfacher zu gewinnenden - aber nicht so spezifischen - Bikarbonate zu untermauern, zumal durch die Enzymbestimmung eher eine Differentialdiagnostik möglich ist; außerdem ermöglichen Enzymdaten eher Aussagen über Verlauf und Prognose von Pankreaserkrankungen. Die Problematik der Normalwertbestimmung der Pankreasenzyme besteht darin, daß bei einer gesunden Population sehr unterschiedliche Werte gemessen werden (1, 28). Die Normalwerte sind vielmehr weitgehend von der statistischen Auswertung der Sekretionswerte abhängig; beträchtliche Fehlbeurteilungen können durch falsche statistische Analyse zustande kommen (60).

Einen gewissen Hinweis auf sinnvolle Normalwerte erhält man dadurch, daß man sieht, daß die ermittelten Daten einer Gauß'schen Verteilung folgen (5, 11). Weiterhin wurden Limits des "Normalen" statistisch nach logarithmischer Transformation der Daten ermittelt (1, 16, 68), während die untere Normgrenze auch durch die niedrigsten Enzymwerte nach Stimulation eines sicher gesunden Pankreas angegeben wird (80). Bis zu einem gewissen Grad geht das Sekretvolumen der stimulierenden Dosis parallel (85). Unter der Annahme, daß die Stimulation mit einer ausreichend hohen Dosis eines Stimulans erfolgt, läßt ein niedriges Sekretvolumen nach Provokation den Verdacht auf eine Pankreaserkrankung

aufkommen. Die Zusammensetzung des Pankreassafts ermöglicht dann weitere differentialdiagnostische Schlüsse. So sollen beispielsweise Patienten mit einem Pankreaskarzinom niedrige Sekretvolumina - bei normaler Zusammensetzung des Pankreassekrets - haben (14, 36), während Patienten mit einer chronischen Pankreatitis (81) oder einer zystischen Pankreasfibrose (41) durch niedrige Sekretvolumina bei stark alterierter Enzymsekretion auffallen. Sowohl die Bikarbonatsekretion als auch die Enzymsekretion sind dann beeinträchtigt, wenn das Pankreas funktionslos geworden ist (81). Die Sekretionsrate wurde ungewöhnlich hoch gefunden bei Patienten mit einer abklingenden akuten Pankreatitis (81), Leberzirrhose (18, 24), Hämochromatose (19, 81) sowie bei Erweiterung der Gallenwege (76).

HARTMANN et al. (87) haben gezeigt, daß Insulinmengen, die zu einer deutlichen Hypoglykämie führen, eine starke stimulierende Wirkung auf die Trypsinsekretion des Pankreas haben; dabei ist der zeitliche Zusammenfall von Trypsinausschüttung und Magensaftsekretion sowie dem Blutzuckerabfall auffällig. Dieser Beobachtung kommt jedoch als Möglichkeit für einen Pankreasfunktionstest keine klinische Bedeutung zu.

b) Indirekte Pankreasstimulation

Das Pankreas kann man auch in der Weise anregen, daß man entsprechend dem normalen Verdauungsakt stimulierende Substanzen in den Darm einbringt, beispielsweise einen geeigneten Probetrunk. Ge-

staltet man die Testbedingungen reproduzierbar, lassen sich gewisse Aussagen über die Pankreasfunktion machen, wenngleich die Funktionstüchtigkeit der Dünndarmmucosa als unsicherer Parameter gelten muß. Eine oft geübte Praxis besteht in der Verabreichung einer Probemahlzeit, die Kohlehydrate, Eiweiß und Fett enthält (15, 49). Man aspiriert in gewissen Abständen Duodenalbrei und bestimmt die Enzymkonzentrationen der Pankreasenzyme chemisch oder radiochemisch durch vorausgehende Markierung der Enzyme mit Radioselen (86). Sinnvoller wäre es, die ganze Probemahlzeit zu analysieren.

Bei Säureinfusionen in das Jejunum liegt die Bikarbonatausschüttung ebenso hoch wie nach Sekretingabe, während die Enzymsekretion Ähnlichkeit mit der kombinierten Sekretin/Pankreozymin - Provokation hat (85).

Durch Infusion essentieller Aminosäuregemische in den Dünndarm läßt sich eine Sekretion provozieren, die in der gleichen Größenordnung liegt wie die mit direkter Stimulation mit Pankreozymin (27).

Pankreasprovokation durch ausschließlichen Reiz einer liegenden Sonde (67), Ätherapplikation in den Magen oder das Duodenum (9, 43, 52) und kombinierte Anwendung von Magnesiumsulfat zur Auslösung des Gallenblasenreflexes mit anschließender Äthergabe (71, 72) dürften der Vergangenheit angehören.

Für alle indirekten Provokationsmethoden läßt sich so viel sagen, daß "normale" Resultate die Aussage ermöglichen, ein Individuum sei funktionell "normal", während abweichende Resultate der Abklärung durch weitergehende Unter-

suchungen bedürfen, da insbesondere der Faktor "Mucosa" schwer beurteilt werden kann.

c) Pankreasenzymbestimmung im Stuhl

Um das Legen einer Sonde mit allen dazugehörigen Begleitumständen zu vermeiden, wurde vorgeschlagen, die Sekretionskapazität des Pankreas durch Abschätzen der Enzymkonzentration im Stuhl zu erfassen (39, 54). Chymotrypsin, als stabilstes der Pankreasenzyme in den Faeces, wurde zur Messung vorgeschlagen, zumal dieses Enzym am besten ermöglicht, Normalwerte von pathologischen Abweichungen zu erfassen. Wegen der großen Anzahl falsch positiver sowie falsch negativer Testausfälle wird jedoch derzeit noch davon abgeraten, diese Methode routinemäßig anzuwenden (85).

d) Substitutionstherapie

Patienten mit einer durch eine Pankreasdysfunktion bedingten Steatorrhoe kann man mit Pankreasenzymen in physiologisch optimaler Zusammensetzung soweit substituieren, daß die Steatorrhoe zum Verschwinden gebracht wird. Die Wirksamkeit der Substitution läßt sich am ehesten dadurch objektivieren, daß man Radiojod-Triolein der Nahrung beigibt und die Stuhl- bzw. Blutaktivitäten mißt (50). Ferner kann man die Fettausscheidung vor und nach Substitution im Stuhl messen (82). Diese Methode ist außerdem dazu geeignet, zwischen pankreasbedingter und Steatorrhoe anderer Genese zu unterscheiden. Schwierigkeiten dürfte diese Methode bei solchen Patienten bereiten, die eine sekundäre Pankreasinsuffizienz infolge

einer Zöliakie haben (85).

4. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

4. 1. PATIENTENGUT

Die Untersuchungen über den Einfluß intravenöser Tolbutamidgabe auf die Trypsinsekretion des Pankreas wurden an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt, die bei der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz in stationärer Behandlung standen.

Die Tolbutamidstudie wurde mit 22 Personen durchgeführt, wobei es sich um 9 Nicht-Diabetiker und 13 mit diabetischer Stoffwechsellage handelte, die in der folgenden Aufstellung charakterisiert sind.

Diabetiker

<u>Proband</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u> (Jahre)	<u>Größe</u> cm	<u>Gewicht</u> (kg)
1. H.Sch.	m	27	172	100,5
2. H. S.	w	48	160	78,6
3. K.Sch.	w	62	161	55,0
4. E.Sch.	m	58	178	77,0
5. L.Sch.	w	58	165	58,7
6. A.R.	w	52	162	61,2
7. K.B.	m	28	175	77,8

8. A.M.	m	62	176	83,4
9. A.Sch.	w	54	163	79,6
10. K.G.	m	49	180	116,0
11. J.F.	m	69	169	76,8
12. E.K.	w	69	174	100,0
13. H.T.	m	57	172	69,5

Nicht-Diabetiker

1. W.G.	m	44	172	60,5
2. M.M.	m	30	180	80,0
3. R.R.	w	56	163	66,0
4. H.M.	w	49	164	75,6
5. J.H.	m	54	179	79,4
6. K.T.	w	50	159	49,6
7. A.-M.R.	w	56	166	58,8
8. J.L.	m	54	170	73,2
9. A.L.	w	36	156	56,7

4. 2. EXPERIMENTELLE METHODIK

Da mit einläufigen Sonden Pankreassekret nicht vollständig gesammelt werden kann und so nur Aktivitätsangaben pro ml möglich sind, wurde eine andere Methode der Sekretgewinnung gewählt, da es für den Organismus nicht auf den Enzymgehalt pro Volumeneinheit, sondern auf die Gesamtmenge des sezernierten Enzyms ankommt (61). Es wurde eine LAGERLÖF - Sonde in der von BARTELHEIMER (6) angegebenen Variation eingeführt und die Lage röntgenologisch kontrolliert. Bei intraduodenal liegender Sonde wurde zunächst in zwei Perioden von je 20 Minuten Nüchternsekret zur Messung der Basalsekretion entnommen, indem der abtropfende Duodenalinhalt in eisgekühlten Behältern gesammelt, das Volumen gemessen und später ge-

trennt analysiert wurde. Als Nüchternwert wurden die arithmetischen Mittel aus den beiden Basalsekretionswerten genommen.

Anschließend wurde den Probanden Tolbutamid injiziert (ARTOSIN - Testampullen mit 10 % Lösung; Standarddosis 1000 mg).

Der Duodenalinhalt wurde über vier weitere 20 - Minutenperioden wie o.a. gesammelt und untersucht. In gleichem zeitlichen Abstand wurden die Blutzuckerwerte enzymatisch bestimmt.

4. 3. DURCHFÜHRUNG DER ANALYSE

Zur Trypsin-Aktivitätsbestimmung werden in der Literatur verschiedene spezifische synthetische Substrate angegeben:

RICK (61, 40) benutzt N- α -Benzoyl-L-Arginin-äthylester oder o-Toluolsulfonyl-L-Arginin-methylester, während NAGEL et al. (55) N- α -Benzoyl-D,L-Arginin-p-Nitroanilid empfehlen.

Wir führten unsere Untersuchungen nach der Methode von RIEDEL und WUNSCH (64) in der Modifikation von SCHÖN et al. (70) durch. Bei dieser Methode wird als Substrat N- α -Benzoyl-D,L-Arginin- β -Naphthylamid-Hydrochlorid verwendet, wobei nach der enzymatischen Spaltung β -Naphthylamin freigesetzt wird, welches mit tetrazotiertem Di-o-Anisidin einen Farbkomplex liefert. Dieser Farbkomplex wird quantitativ photometrisch bestimmt. Mit dem hier verwandten Substrat werden etwa gleiche Umsatzgeschwindigkeiten erzielt wie mit den vorgenannten Methoden (69).

Reagentien

- 1) Trisoxymethylaminomethan/HCl - Puffer,
0,05 M, pH 7,8, + 0,025 M CaCl_2 :
250 ml 0,2 M Trisoxymethylaminomethan
342 ml 0,1 N HCl und 100 ml 0,25 M CaCl_2
- mit aqua dest. auf 1000 ml auffüllen
(pH kontrollieren und ggf. mit NaOH nach-
stellen).
- 2) CaCl_2 : 0,25 M wässrige Lösung zur Berei-
tung der Pufferlösung
- 3) Substrat: N- α -Benzoyl-D, L-Arginin- β -
Naphthylamid-Hydrochlorid: 5 mg/ml in
Methanol p.a.
- 4) Farbreagens: tetrazotiertes Di-o-Anisidin,
Echtblausalz B, 4 mg/ml in aqua dest.
(frisch bereiten).
- 5) Perchlorsäure: 5 % wässrige Lösung.
- 6) Essigsäureäthylester: säurefrei.
- 7) β -Naphthylamin, reinst: 0,1 mg/ml in
Methanol p.a. (aus Wasser umkristalli-
siert).

Durchführung

0,1 - 1 ml des zentrifugierten Darmsaftes
werden mit Tris-Puffer auf 5 ml aufgefüllt
und nach Zugabe von 0,5 ml Substratlösung im
Wasserbad bei 37° inkubiert. Nach 30 Minuten
werden 1 ml Farbreagens und nach einer weite-
ren Minute 1 ml Perchlorsäure zugegeben und

sofort mit 10 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Die obere organische Phase wird vorsichtig abpipettiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und die Extinktion der Farblösung im Photometer bei einer Wellenlänge von 546 nm gegen Essigsäureäthylester in Glasküvetten (1 cm Schichtdicke) gemessen.

Mit der gleichen Darmsaftmenge wird ein Leerwert bestimmt. Dazu wird die Enzymaktivität zuvor durch 15 Minuten langes Erhitzen im siedenden Wasserbad zerstört. Gleichzeitig wird im Sinne einer Aufstockungsmethode ein Naphthylamin-Zusatzwert mit aktivem Darmsaft und 0,2 ml Naphthylaminlösung angesetzt, in derselben Weise inkubiert und nach der Farbreaktion gemessen. Diese Zusammensetzung ist notwendig, da der aus dem freigesetzten Naphthylamin gebildete Azofarbstoff teilweise an Eiweiß adsorbiert wird. Bei Verwendung von unverdünntem Darmsaft fällt diese Adsorption, abhängig vom Eiweißgehalt des Darmsaftes, merklich ins Gewicht. Bei Ansatz von 1,0 ml Duodenalsaft können bis zu 50 % des Farbstoffes adsorbiert werden, was eine geringere Enzymaktivität vortäuscht. Der Naphthylaminzusatzwert ermöglicht die Berechnung des prozentualen Farbstoffverlustes und dient der Korrektur des Meßwertes.

Berechnung

E_a = Extinktion der aktiven Darmsaftprobe

E_L = Extinktion der hitzeinaktivierten Darmsaftprobe (Leerwert)

E_Z = Extinktion des Naphthylaminzusatzwertes

E_N = Extinktion einer eiweißfreien Naphthylaminlösung mit 20 μg β -Naphthylamin

$$\frac{E_N}{E_Z - E_A} = f$$

(f ist der Faktor zur Korrektur der Eiweißadsorption des Farbstoffes).

$$(E_A - E_L) \times f = E_{\text{korr.}}$$

Die freigesetzte β -Naphthylmenge wird mit Hilfe der korrigierten Extinktion ($E_{\text{korr.}}$) aus einer Eichkurve, die mit 0,25 - 0,80 ml Naphthylaminlösung aufgestellt wurde, abgelesen und bei einem Ansatz von weniger als 1 ml Darmsaft auf 1 ml umgerechnet.

Die Aktivitätsangabe erfolgt in mg Naphthylamin, das pro ml Darmsaft in 30 Minuten bei 37° aus 2,5 mg Substrat freigesetzt wurde.

Orientierende Probe

Um bei der Bestimmung der Trypsin-Aktivität in o.a. Weise einschließlich des Naphthylaminzusatzwertes innerhalb eines günstigen Meßbereiches ($\Delta E = 0.2-0.7$) zu bleiben, empfiehlt es sich, die Größenordnung der Enzymaktivität in einem Vorversuch zu bestimmen, der gleichzeitig als orientierende Probe dienen kann, wenn keine genaue Aktivitätsbestimmung gewünscht wird. In einem Parallelansatz werden 0,1 und 1 ml Duodenalsaft mit Puffer auf 5 ml aufgefüllt und nach Zugabe von 0,5 ml Substrat 30 Minuten bei 37° inkubiert. 1 ml Farbreagens wird zugesetzt und nach genau einer Minute die Farbstoffbildung durch 1 ml Perchlorsäure unterbrochen. Nach sofortiger Extraktion mit 10 ml Essigsäureäthylester und Trocknen der abpipettierten Esterschicht (Na_2SO_4) wird die Extinktion beider Proben bei 546 nm gegen

Essigsäureäthylester in Glasküvetten mit 1 cm Schichtdicke gemessen. Liegt der Extinktionswert der mit 1,0 ml angesetzten Probe unter 0.100, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine verringerte Trypsinaktivität geschlossen werden. Liegt der mit 0,1 ml angesetzte Wert über einer Extinktion von 0.700, so handelt es sich wahrscheinlich um eine vermehrte Trypsinaktivität.

Eichkurve

Die Eichkurve wurde mit β -Naphthylamin für einen Konzentrationsbereich von 2,5 bis 80 μg /ml aufgestellt.

Erstellung der Eichkurve

Die Eichkurve wurde mit einer methanolischen β -Naphthylaminlösung mit einer Konzentration von 0,1 mg/ml nach folgendem Ansatz ermittelt:

Probe Nr.	1	2	3	4	5	6	7
β-Naphthylamin (μl)	25	50	100	200	400	600	800
Tris Puffer (ml)	5,475	5,45	5,40	5,300	5,100	4,90	4,70
30 Minuten bei 37° inkubiert							
Farbreagens (ml)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
nach 1 min							
Perchlorsäure (ml)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Essigsäure- äthylester (ml)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0

Die Eichkurve ist in Abb. 1 dargestellt.



ΔE

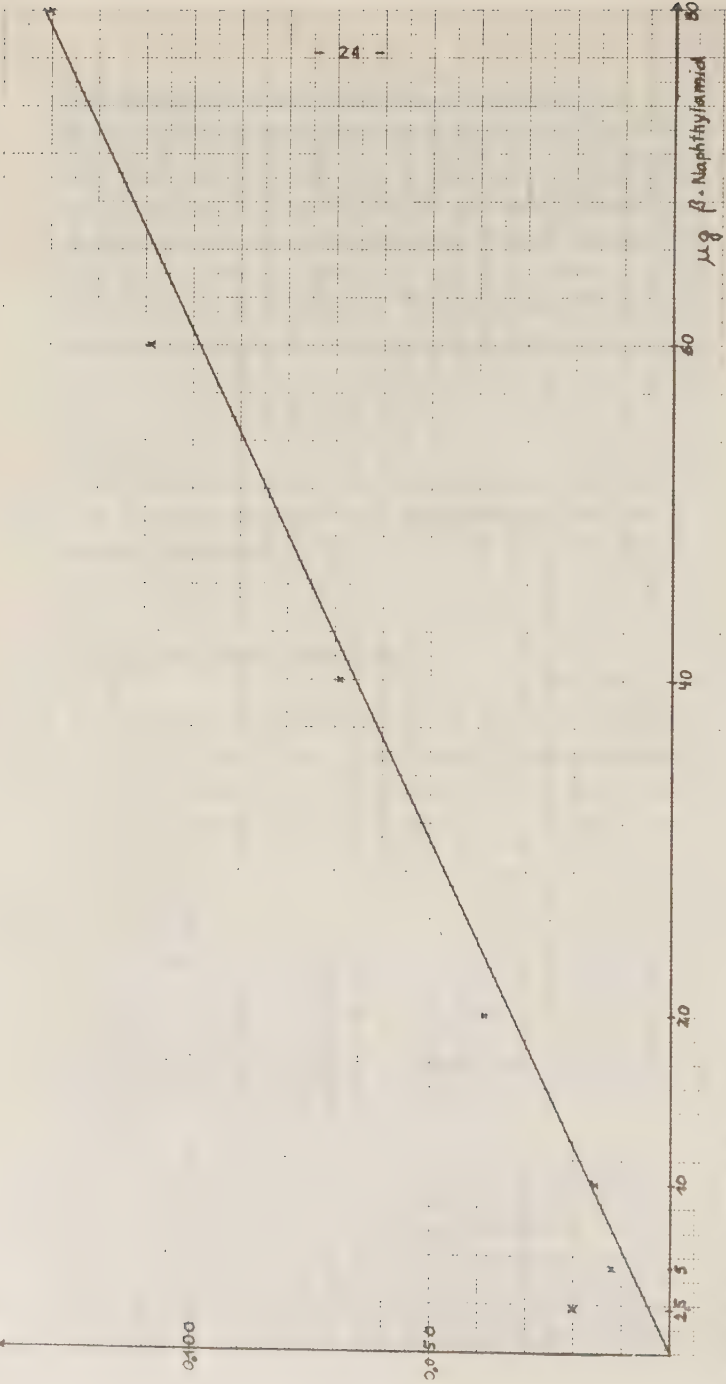


ABB. 1
EICHKURVE

4. 4. ERGEBNISSE

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und die auf die Sekretmengen bezogenen relativen Trypsinaktivitäten zusammengestellt; daneben sind die zu den Zeitpunkten der Sekretentnahme ermittelten Blutzuckerkonzentrationen aufgeführt und auch die jeweils gewonnenen Sekretmengen zu jedem Zeitpunkt. Im oberen Teil der Tabelle stehen die bei der Gruppe der Diabetiker gefundenen Werte, im unteren Teil die der Nicht-Diabetiker.

Im Anhang sind die hier zusammengestellten Ergebnisse in Form grafischer Darstellungen für jeden Probanden einzeln aufgeführt.

Da für die Verdauungsvorgänge nicht die Konzentration der Enzyme, sondern die gesamte sezernierte Menge von Bedeutung ist (62), wird allgemein die Enzymausschüttung pro Zeiteinheit berechnet. Dieses Verfahren hat auch den Vorteil, daß Verdünnungseffekte, wie z.B. infolge Entleerung der Gallenblase die Ergebnisse nicht verändern.

DIABETIKER

	Absolute Trypsinaktivität [mg β -Naphthylamin/37°/30']					Relative Trypsinaktivität [mg β -Naphthylamin/37°/30']					Sekretvolumen [cm ³]					Blutzucker [mg %]				
	N	20'	40'	60'	80'	N	20'	40'	60'	80'	N	20'	40'	60'	80'	N	20'	40'	60'	80'
1 H. Sch.	775	727	6,01	12,5	6,13	0,13	0,10	0,14	0,15	0,18	62	73	42	85	35	75	65	58	59	62
2 K. S.	3,09	5,16	11,35	14,73	26,70	0,17	0,22	0,31	0,27	0,25	18,5	23,5	38,5	52,5	10,8	86	60	44	44	57
3 K. Sch.	0,57	1,25	1,35	0,00	0,43	0,12	0,07	0,07	0,00	0,05	4,6	19	18,5	2,9	8	107	102	82	77	88
4 E. Sch.	0,87	1,31	1,19	0,11	0,15	0,05	0,04	0,03	0,01	0,01	17	32	36	9	15	140	129	123	122	132
5 L. Sch.	0,43	1,65	2,13	2,86	3,84	0,03	0,08	0,08	0,10	0,10	17	22	27	28	38	150	162	159	186	185
6 A. R.	0,97	1,58	1,07	1,18	2,22	0,11	0,14	0,04	0,05	0,09	9	11	27,5	25	25,5	110	110	143	120	118
7 K. B.	1,82	2,08	1,76	2,34	2,33	0,15	0,15	0,08	0,14	0,10	12	13,5	2,1	17	24	187	176	183	177	172
8 A. M.	0,45	0,30	0,46	1,07	1,97	0,02	0,07	0,02	0,02	0,05	20	4,5	22,5	55	36,5	145	147	133	170	118
9 A. Sch.	1,17	0,79	1,38	0,93	1,79	0,07	0,05	0,07	0,04	0,07	18	16,5	20	22	27	174	163	152	148	132
10 K. G.	0,97	1,50	0,53	2,02	2,02	0,07	0,07	0,02	0,09	0,09	13,5	22	29,5	23	23,5	79	71	64	64	66
11 J. F.	1,68	0,20	0,67	1,45	3,77	0,14	0,20	0,12	0,08	0,19	12	1	5,5	19,5	20	107	95	92	75	89
12 E. K.	1,80	2,59	2,81	2,24	4,38	0,09	0,14	0,11	0,07	0,12	19	18,5	25,5	33	36,5	166	152	140	129	128
13 H. T.	0,96	0,11	0,52	2,47	0,16	0,06	0,03	0,06	0,16	0,16	17	3,5	8	15,5	1	74	63	56	62	68

NICHT-DIABETIKER

1 W. G.	8,35	3,04	2,3	3,21	4,73	0,22	0,28	0,19	0,21	0,17	38	11	6	15	28	70	55	47	59	45
2 M. M.	8,44	0,69	4,27	12,3	10,9	0,26	0,02	0,27	0,16	0,21	32	35	16	48	53	64	54	55	58	57
3 R. R.	2,44	2,76	2,73	4,35	1,85	0,12	0,17	0,10	0,21	0,14	21	16,5	2,7	2,1	13,5	88	72	64	72	76
4 H. M.	6,50	3,04	7,84	1,89	2,28	0,06	0,03	0,04	0,03	0,04	110	97	202	55	60	65	60	45	53	62
5 J. H.	2,55	0,57	1,45	1,99	5,80	0,05	0,06	0,05	0,12	0,12	51	9,5	31	17	49,5	82	61	58	65	71
6 K. T.	8,24	2,16	6,44	5,28	4,03	0,12	0,11	0,14	0,14	0,14	67	19	46	38	29	73	47	49	50	56
7 A. M. R.	5,80	0,00	1,49	6,63	3,04	0,20	0,00	0,14	0,22	0,18	28,5	1	10,5	30	17	78	67	55	63	74
8 J. L.	1,12	1,87	0,29	3,44	2,35	0,10	0,12	0,05	0,14	0,04	11	16	5,5	25,5	63,5	82	76	60	71	81
9 A. L.	1,45	2,31	0,00	0,38	2,69	0,06	0,07	0,00	0,03	0,04	25,5	34,5	0,0	12	74	74	66	66	73	61

4. 5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

In den folgenden Korrelationsdiagrammen (Abb. 2 - 9) sind die jeweiligen 20-, 40-, 60- und 80-Minutenwerte (relative Trypsinaktivität) zu den jeweiligen Ausgangswerten in Beziehung gesetzt, wobei Diabetiker und Nicht-Diabetiker getrennt aufgeführt werden.

Aus allen Korrelationsdiagrammen erkennt man, daß die zu den verschiedenen Zeiten nach Tolbutamidgabe ermittelten Werte nicht von den Ausgangswerten abweichen: sie streuen um die 45° - Gerade. Als Beispiel seien die 20 - Minutenwerte der Gruppe der Nicht-Diabetiker-Probanden angeführt: aus dem Korrelationsdiagramm erkennt man, daß die Werte von den Ausgangswerten nicht verschieden sind und um die 45° - Gerade streuen. Man kann auch im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen keinen Unterschied nachweisen, denn die Rangsumme der positiven Differenzen zwischen Ausgangswert und 20 - Minuten-Wert ist 16 und unterschreitet damit nicht einmal die 10 % - Signifikanzschränke von 8.

Ausgangswert	20'-Wert	Differenz	Rang des Absolutbe- trages der Differenz
0,22	0,28	- 0,06	3
0,26	0,02	0,24	1
0,12	0,17	- 0,05	4
0,06	0,03	0,03	5
0,05	0,06	- 0,01	8
0,12	0,11	0,01	8
0,20	0,00	0,20	2
0,10	0,12	- 0,02	6
0,06	0,07	- 0,01	8

Summe der Ränge der positiven Differenzen: 16

Summe der Ränge der negativen Differenzen: 29

Eine Trypsinstimulation des Pankreas ist weder bei Diabetikern noch bei Nicht-Diabetikern nachzuweisen, d.h. das Ergebnis bleibt gleich, wenn man eine Aufteilung in Untergruppen vornimmt, was ein guter Anhaltspunkt dafür ist, daß es nicht durch besondere Auswahl der Probanden zustande gekommen ist.

ABB.2 KORRELATIONS DIAGRAMM

DIABETIKER
20-MIN.-WERTE

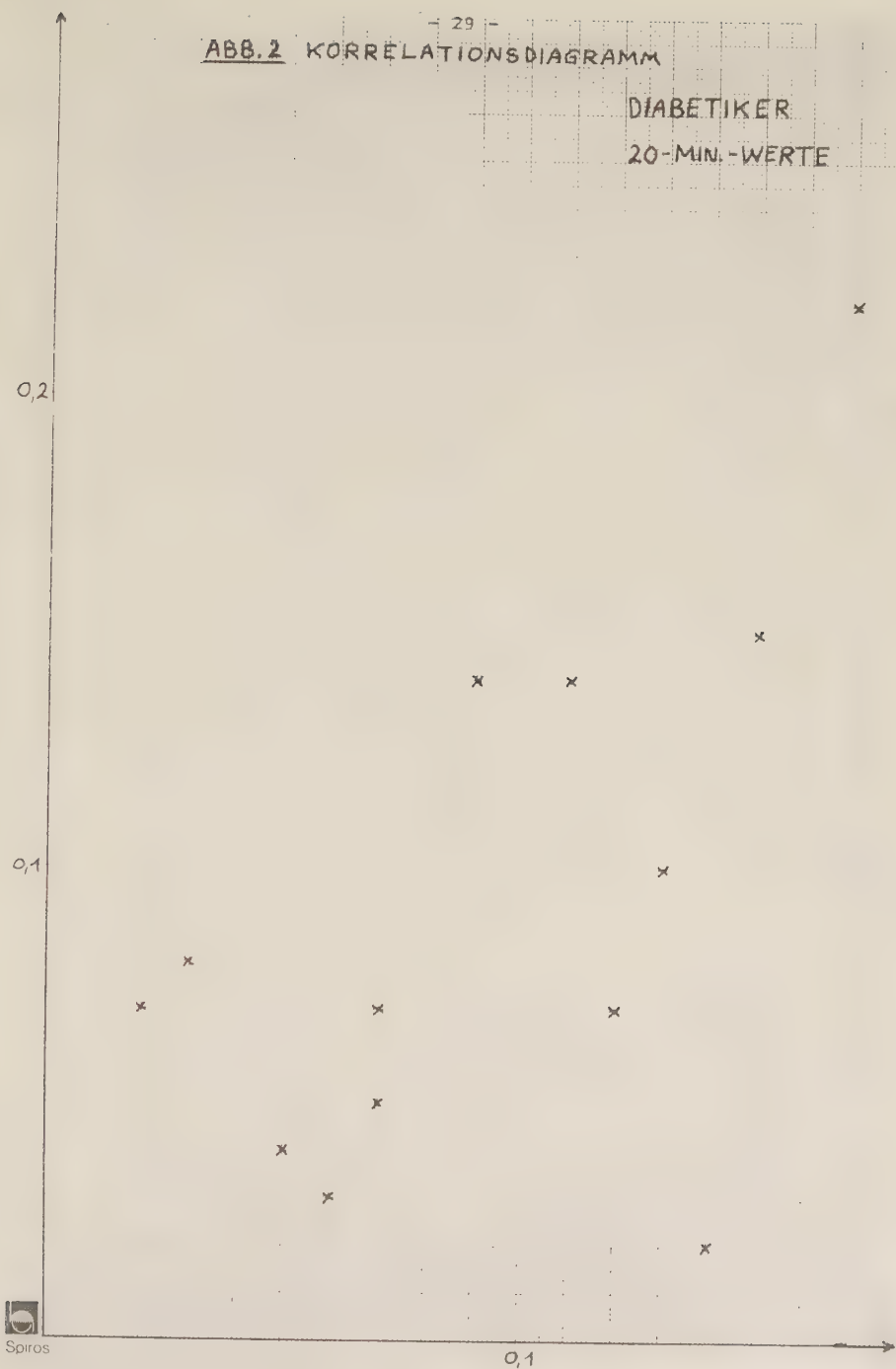


ABB. 3 KORRELATIONS-DIAGRAMM

DIABETIKER
40-MIN.-WERTE

0,2

0,1

9,1



ABB. 4 KORRELATIONS-DIAGRAMM

DIABETIKER
60-MIN-WERTE

0,2

0,1


Spiros

0,1

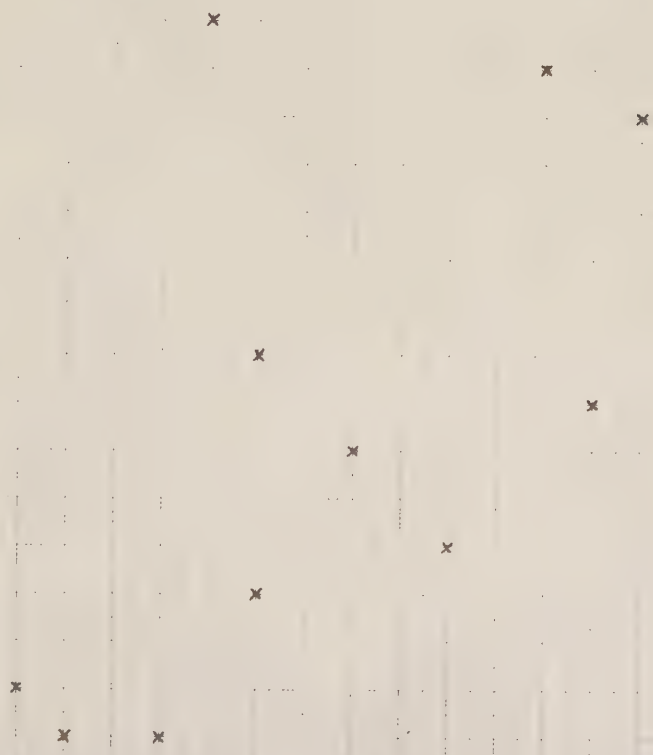


ABB.5 KORRELATIONS-DIAGRAMM

DIABETIKER
80-MIN.-WERTE

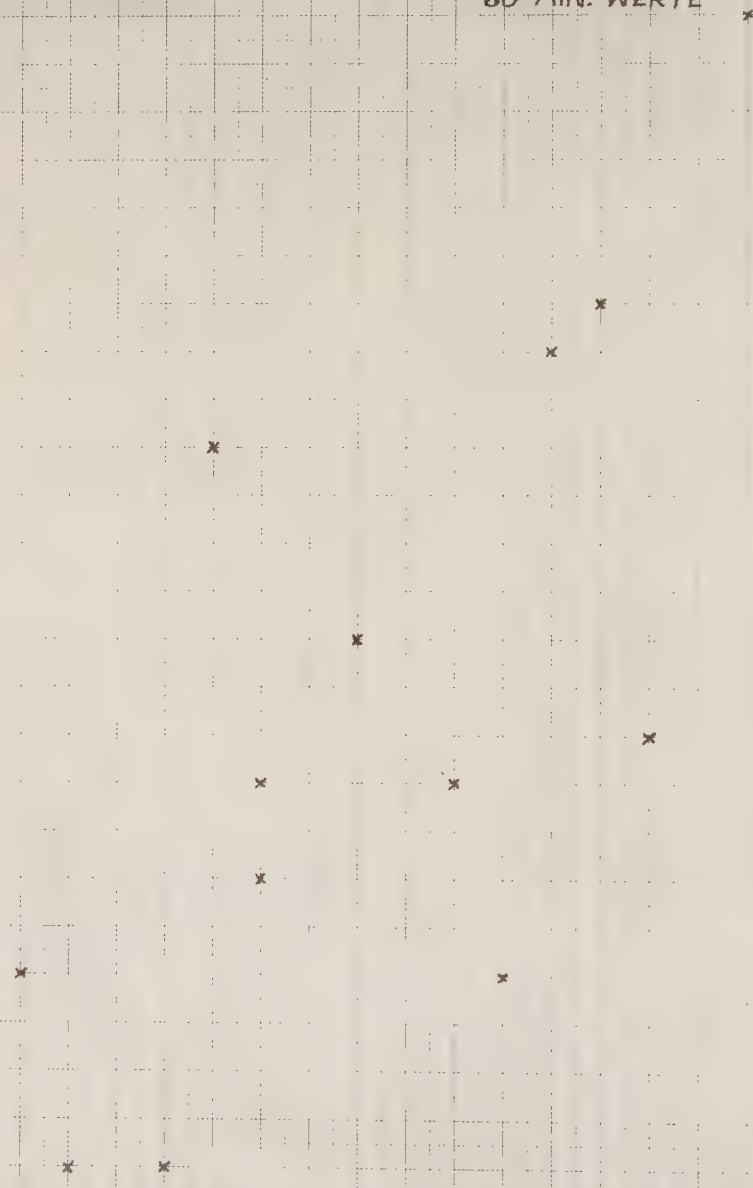
0,2

0,1



Spiros

0,1





Springer

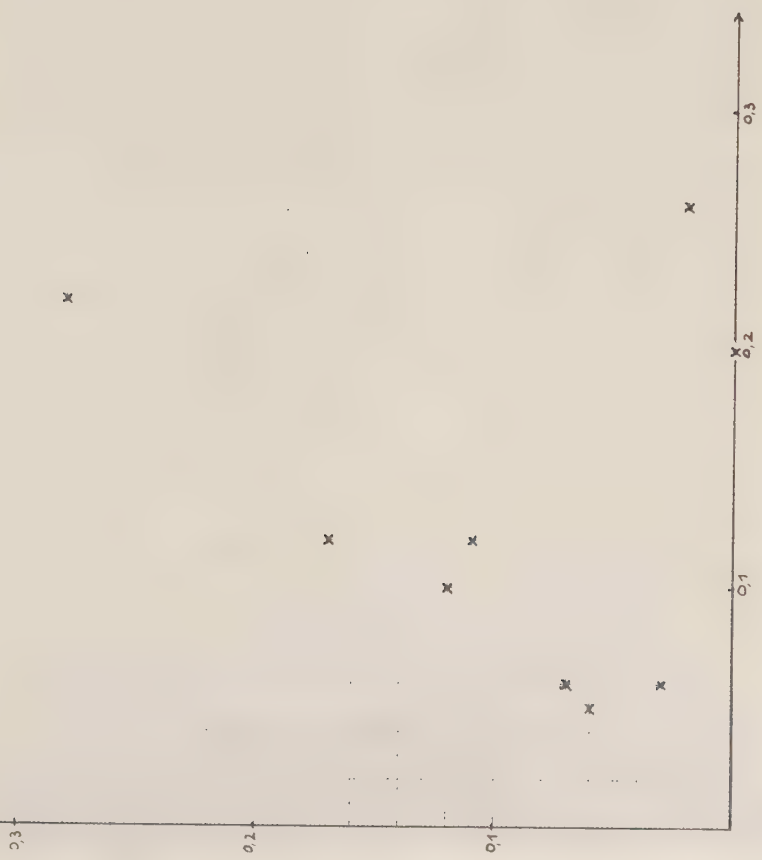


ABB. 6
KORRELATIONS-DIAGRAMM
NICHT-DIABETIKER
20-MIN-WERTE



Spiros

2/3

0/2

0/1

x

0/1

0/2

0/3

ABB. 7
KORRELATIONS-DIAGRAMM
NICHT-DIABETIKER
40-MIN.-WERTE

34

x

x

x

x

x

x

x

x

ABB. 8

KORRELATIONS-DIAGRAMM

NICHT-DIABETIKER

60-MIN.-WERTE

x

x

x

x

x

x

x

xx

0,3

0,2

0,1

0,1

0,2

0,3

ABB. 9
KORRELATIONS-DIAGRAMM
NICHT-DIABETIKER
80-MIN.-WERTE

36

x

x

x

xx

x

xx

x

3. 6. DISKUSSION

Die für die Pankreas-Funktionsdiagnostik gebräuchlichen Provokationsmittel und die Reproduzierbarkeit der damit gewonnenen Untersuchungsergebnisse sind vor allem aus technischen Gründen in der klinischen Anwendung von recht unterschiedlichem Wert. Zur Pankreasfunktionsdiagnostik dürfte mit Rücksicht auf die Ausschaltung von Fehlern durch individuell unterschiedliche Resorption sowie die unkontrollierbaren neuralen Mechanismen und enteralen Störungen des Pankreasreflexes prinzipiell ein Test mit parenteral wirksamen Pankreasstimulatoren der Vorzug zu geben sein. Pankreasprovokation durch den rein mechanischen Reiz einer liegenden Sonde (67), Ätherapplikation in den Gastrointestinaltrakt (9, 43) sowie kombinierte Gabe von Magnesiumsulfat und Äther (72) in den oberen Verdauungstrakt sind aus obigen Gründen für eine Funktionsdiagnostik untauglich, wenngleich ein gewisser stimulierender Effekt auf das Pankreas damit erzielt werden kann.

Die Möglichkeit der Kombination eines endokrinen und exokrinen Pankreasfunktionstests bot sich in Form des parenteral applizierten Tolbutamids an. Tolbutamid, ein oral und parenteral wirksames Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffreihe, findet - intravenös verabreicht - routinemäßig Anwendung in der Diabetes-Diagnostik. Bei der Durchführung des intravenösen Tolbutamidtest zeigte sich eine Stimulation der Pankreas-Amylasesekretion (44, 45), nachdem schon früher aufgrund experimenteller

Ergebnisse bei histologischen Untersuchungen des Pankreas nach Sulfonylharnstoffbelastung (32, 65, 78) vermutet worden war, daß mit dem hypoglykämisierenden Effekt der Sulfonylharnstoffderivate eine parallele Stimulation des exokrinen Pankreas verbunden sein könnte, was auch Voruntersuchungen zu dieser Arbeit belegten (46).

Betrachtet man die nach Tolbutamidbelastung gefundenen Werte in der tabellarischen Zusammenstellung oder den grafischen Darstellungen, findet man die absoluten Trypsinaktivitäten bei der Gruppe der Diabetiker vor Tolbutamidinjektion nahe beieinander liegen, während bei Nicht-Diabetikern die Streuung auffällig größer ist. Da jedoch für die Verdauungsvorgänge - und somit auch für die Funktionsdiagnostik - nicht die Konzentration der Enzyme, sondern die gesamte sezernierte Menge von Bedeutung ist, wird allgemein die Enzymausschüttung pro Zeiteinheit berechnet: wegen den bei Diabetikern im allgemeinen niedriger liegenden Sekretvolumina ändert sich somit das Bild bei Angabe der relativen Trypsinaktivitäten dahingehend, daß sowohl bei Diabetikern als auch Nicht-Diabetikern die Leersekretion von Individuum zu Individuum außerordentlich stark streut, eine Beobachtung, die auch RICK (63) bei Gesunden machte. Die Position des Probanden (85) und Verluste von Sekret in das Jejunum bei richtiger Lage der Sonde sind dafür nicht verantwortlich zu machen. Auch das Alter des Probanden spielt für die Leersekretion keine Rolle, da die Enzymsekretion mit dem Alter nicht signifikant abnimmt (61); wie weit extreme Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielen, ist bislang nicht geklärt.

Da nun schon die Werte für die Sekretion ohne Stimulans so sehr schwanken, müßte man nach Provokation mit Tolbutamid zu irgendeinem Zeitpunkt nach Stimulierung einen signifikanten Anstieg der Trypsinaktivität nachweisen können, um dem Sinn eines Funktions-tests gerecht zu werden, physiologische von pathologischer Sekretion unterscheiden zu können. Die vorliegenden Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß Tolbutamid die Trypsinausschüttung zu keinem Zeitpunkt nach Stimulation signifikant erhöht.

Da die genauen Erkenntnisse über die exakten sekretionsfördernden Mechanismen noch ausstehen, um u.a. die verschieden weiten Bereiche der Leersekretion und der Sekretion nach irgendeinem stimulierenden Agens festzulegen, kann man die große Variationsbreite der Leersekretion und das Verhalten des Pankreas nach Stimulation mit RICK (61) nur folgendermaßen erklären: wenn das Pankreas (abgesehen vom Reiz der liegenden Duodenalsonde) nicht exogen stimuliert wird, ist seine Tätigkeit abhängig vom Tonus des vegetativen Nervensystems, vom Blutspiegel an Sekretin und Pankreozym, von der Blutversorgung u.a. Diese Faktoren können beim Einzelnen sehr stark und unabhängig voneinander schwanken, so daß sich ihre Wirkungen vermindern oder addieren, was dazu führt, daß man insbesondere keinen sicher faßbaren Normalwert für die Leersekretion angeben kann. Unter der Wirkung eines exogen zugeführten Stimulans werden diese endogenen Faktoren, die vorher die Sekretion entscheidend beeinflussten, mehr oder weniger in die Rolle modifizierender Faktoren gedrängt (61): der starke exogene Reiz bestimmt jetzt im wesentlichen die

Organfunktion. Während bei Belastung mit Tolbutamid keine signifikante Stimulation des exokrinen Pankreas zustande kam, dürften die körpereigenen Einflüsse bei der Stimulation mit Sekretin eine größere Rolle spielen als bei der Stimulation mit Pankreozymin. Während die Leersekretion noch 2 1/2 Größenordnungen umfaßt, liegen die Werte nach Pankreozyminstimulation innerhalb einer halben Größenordnung (63). Erst durch die Provokation des Pankreas mit einem geeigneten Mittel läßt sich also ein diagnostisch brauchbarer Normbereich abgrenzen. Tolbutamid ist somit kein geeignetes Pharmakon, um die Trypsinausschüttung in einer für einen Funktionstest erforderlichen Weise zu stimulieren. Es gibt Hinweise dafür, daß die Stimulierung des Pankreas durch Sulfonylharnstoffderivate in Zusammenhang mit dem Seruminsulinspiegel steht (87). So wäre es verständlich, warum Tolbutamid keine sichtbare Wirkung auf die Trypsinsekretion hat, während eine andere Substanz der Sulfonylharnstoffreihe, Glibenclamid (HB 419), die einen besonders starken blutzuckersenkenden Effekt zeigt, einen auffälligen schmalen Gipfel der Trypsinausschüttung etwa 30 - 50 Minuten nach Injektion erkennen läßt. Während dieser Gipfel nicht signifikant auftritt, kommt es nach Injektion von Insulin zu einer hochsignifikanten Stimulierung der Trypsinsekretion (87).

KNICK et al. (47) stellten bei vergleichenden Untersuchungen bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden über die absoluten Amylaseaktivitäten im Duodenalsaft einen Unterschied der exokrinen Pankreasfunktion nach Tolbutamidbelastung fest und registrierten in gleicher Hinsicht auffällige Resultate für die relativen

Amylase- und absoluten Carboxypeptidase-aktivitäten, während man aufgrund der in dieser Arbeit studierten Trypsinaktivitäten nach Tolbutamidstimulation die Beobachtung nicht bestätigen kann, daß Diabetiker eine verminderte Enzymausschüttung im Vergleich zu Gesunden hätten. Nach den Angaben verschiedener Autoren (3, 48, 61) werden die verschiedenen Pankreasenzyme in konstanten Verhältnissen zueinander sezerniert. BARTELHEIMER empfiehlt, die Proteasen Trypsin und Chymotrypsin als Leitenzyme zu verwenden (7), da die Aktivitäten von Lipase und α -Amylase stark vom Proteingehalt und der Anwesenheit anderer Effektoren wie Kalzium und Gallensäuren abhängig seien, was jedoch alleine nicht genügen dürfte, um die Diskrepanz zu erklären. KNICK et al. (46) beobachteten bei ihren Untersuchungen der Pankreassekretion unter Tolbutamidbelastung mit hypoglykämisierenden Dosen eine Antwort des stimulierten Pankreas innerhalb der auf die Injektion folgenden 80 Minuten. Der Effekt nach Pankreozymin erreicht sein Maximum bei 50 % der untersuchten Personen in der ersten 20-Minuten-Periode, bei der anderen Hälfte in der zweiten (61). Unter der Annahme, daß die in unserer Untersuchung studierten Probanden nur deshalb keinen Stimulationseffekt nach Tolbutamidgabe zeigten, weil die maximale Sekretion erst nach dem Beobachtungszeitraum von 80 Minuten zustande gekommen wäre, so würde dies jedoch für die Praxis bedeuten, daß ein solcher Test wegen der langdauernden Belastung des Patienten durch die liegende Sonde kaum zumutbar wäre.

Es hat sich also nicht die Hoffnung erfüllt, mit Tolbutamid ein Mittel in die Hand zu bekommen, mit dem sich die Funktionsfähigkeit des endokrinen u n d exokrinen Pankreas

testen ließe.

Als optimale Stimulantien müssen weiterhin die physiologischen Gewebshormone Sekretin und Pankreozymin angesehen werden, weshalb vor allem sie für klinische Fragestellungen verwendet werden sollten (2, 62). Während allerdings der Sekretintest alleine für die Diagnostik von Pankreaserkrankungen wegen der nur geringen Enzymsekretion nach Stimulation nicht angewandt werden sollte, zumal die Enzymsekretion sogar gelegentlich gehemmt wird (84), bleibt der Pankreozymin-test die überzeugende und wertvollste Einzeluntersuchung beim Studium der exokrinen Pankreasfunktion, was schon bald nach Einführung dieses Verfahrens behauptet worden war (10).

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei der Durchführung des intravenösen Tolbutamidtests im Rahmen der Diabetesdiagnostik zeigte sich als Nebeneffekt eine stimulierende Wirkung dieser Substanz auf die Sekretion verschiedener Pankreasenzyme.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob Tolbutamid die Trypsinausschüttung des Pankreas derart beeinflusst, daß man den Tolbutamidtest zu einem kombinierten Funktions-test für das endokrine und exokrine Pankreas erweitern könnte; außerdem wurde die Frage studiert, ob Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Sekretion nach Tolbutamidgabe bestehen. Die äußerst aufwendigen Untersuchungen wurden an 22 freiwilligen Testpersonen durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse brachte keine für einen Funktionstest verwertbaren Effekte. Ein Unterschied in der Trypsinsekretion nach Tolbutamidbelastung zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern konnte nicht gezeigt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMMANN, R., E. TAGWERCHER, H. KASHIWAGI, H. ROSENMUND
Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin
assessment for detection of pancreatic disease.
Amer. J. dig. Dis. 13, 123 (1968)
2. APPEL, W.
Carboxypeptidase A und B. In: Methoden der enzyma-
tischen Analyse, S. 164. Herausg.: H. U. BERGMAYER
Weinheim 1970
3. BABKIN, B. P.
Secretory mechanism of the digestive glands, 2. Aufl.
New York 1950
4. BABSON, A. L., P. A. READ-WILLIAMS, G. E. PHILLIPS
An evaluation of serum "trypsin" tests.
Clin. Chem. 8, 62 (1962)
5. BANK, S., I. N. MARKS, M. G. MOSHAL, G. EFRON, R. SILBER
The pancreatic-function test-method and normal values.
S. Afr. med. J. 37, 1061 (1963)
6. BARTELHEIMER, H.
Quantitative fraktionierte Pankreas- und Gallen -
saftuntersuchungen durch Anwendung einer drei -
läufigen Doppelballonsonde.
Dtsch. med. Wschr. 78, 993 (1953)
7. BARTELHEIMER, H.
Pankreasinsuffizienz. In: Klinische Gastroenterologie,
Bd. 2, S. 970. Herausg.: L. DEMLING
Stuttgart 1973
8. BAYLISS, W. M. und E. H. STARLING
The mechanism of pancreatic secretion.
J. Physiol. (Lond.) 28, 325 (1902)
9. BERNARD, C.
Expérimentale appliquée à la médecine.
Leçons de physiologie. 2, 226 (1855)
10. BOCKUS, H. L., M. S. LOPUSNIAK, V. TACHDJAN
Diagnostic procedures in the study of pancreatic
disorders, Bd. 2, S. 909.
Philadelphia 1965
11. BURTON, P., D. G. EVANS, A. A. HARPER, H. T. HOWAT,
S. OLEESKY, J. E. SCOTT, H. VARLEY
A test of pancreatic function in man based on the
analysis of duodenal contents after administration
of secretin and pancreozymin.
Gut 1, 111 (1960)

12. BRAHMACHARI, H.D.
Tolbutamide and pancreas activity of guinea-pigs.
Curr.Sci. 28, 214 (1959)
13. CHIRAY, M., A. JEANDEL, A. SALMON
L'exploration clinique du pancréas et l'injection
intraveineuse de secretine purifiée.
Presse med. 38, 977 (1930)
14. CHOY, H.J., F. GOLDSTEIN, C.W. WIRTS, H. MENDUKE
Normal duodenal trypsin values in response to
secretin-pancreozymin stimulation with preliminary
data in patients with pancreatic disease.
Gastroenterology 53, 397 (1967)
15. COOK, H.B., J.E. LENNARD-JONES, S.M. SHERIF, H.S. WIGGINS
Measurement of tryptic activity in intestinal
juice as a diagnostic test of pancreatic disease.
Gut 8, 408 (1967)
16. CREUTZFELD, W.
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen
Pankreas.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 781 (1964)
17. CRIDER, J.O. und J.E. THOMAS
Secretion of pancreatic juice after cutting the
extrinsic nerves; experiments on dogs.
Amer.J.Physiol. 141, 730 (1944)
18. DAVIS, A.E.
Pancreatic function in alcoholic liver disease.
Med.J.Aust. 56, 508 (1969)
19. DREILING, D.A.
Investigation of pancreatic function. In: The
exocrine pancreas, S.154. Herausg.: I.T. BECK und
D.G. SINCLAIR
London 1971
20. FARREL, J.I. und A.C. IVY
The proof of a humoral mechanism for external
pancreatic secretion.
Amer. J. Physiol. 78, 325 (1926)
21. FLOCH, M.H. und V.W. GROISSER
Serum proteolytic enzyme activity in pancreatic
disease.
New Engl.J.Med. 263, 1129 (1960)
22. FORELL, M.M., H. STAHLHEBER, F. SCHOLZ
Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1128 (1965)
23. FORELL, M.M. und H. STAHLHEBER
Gallefluß und Pankreassekretion.
Klin.Wschr. 44, 1184 (1966)

24. FORELL, M.M., H. STAHLHEBER, M. OTTE
Lebererkrankungen und exokrine Pankreasfunktion.
Dtsch.med.Wschr. 92, 1413 (1967)
25. FORELL, M.M. und H. STAHLHEBER
Gallenwege und exokrines Pankreas. In: Klinische
Pathophysiologie, 2. Aufl., S. 762. Herausg.:
W. SIEGENTHALER
Stuttgart 1973
26. FRITZ, H., M. HUTZEL, I. HÜLLER, M. WIEDEMANN,
H. STAHLHEBER, P. LEHNERT, M.M. FORELL
Über das Sekretionsverhalten der spezifischen
Trypsinhibitoren und des Kallikreinogens beim
Pankreas von Hund und Mensch.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 348, 1575 (1967)
27. GO, V.L., A.K. HOFMANN, W.H. SUMMERSKILL
Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic
enzyme secretion : potency of specific aminoacids
and other digestive products.
J.clin.Invest. 49, 1558 (1970)
28. GOLDBERG, D.M. und K.G. WORMSLEY
The interrelationships of pancreatic enzymes in
human duodenal aspirate.
Gut 11, 859 (1970)
29. GROSSMANN, M.I.
Effect of gastrin, cholecystokinin and secretin
on gastric and pancreatic secretion : a theory
of interaction of hormones. In: Origin, chemistry,
physiology and patho-physiology of the gastrointestinal
hormones. Internationales Symposium (Wiesbaden), S. 129.
Herausg.: W. CREUTZFELDT.
Stuttgart, New York 1970
30. GULLICK, H.
Increased plasma proteolytic activity due to
arginine amidase in patients with pancreatitis.
New Engl.J.Med. 268, 851 (1963)
31. GÜLZOW, M., K. DIWOK, H.J. TRETTIN
Zur Verwendung von Tolbutamid für die Sekretions-
prüfung des Pankreas.
Dtsch.Z.Verda.-u.Stoffwechselkr. 23, 7 (1963)
32. GUSECK, W. und J. KRACHT
Elektronenmikroskopische Befunde am Inselorgan.
7. Sympos.dtsch.Ges.Endokrinologie, S. 109.
Homburg/Saar 1960
33. HARPER, A.A. und C.C. VASS
The control of the external secretion of the
pancreas in cats.
J.Physiol.(Lond.) 99, 415 (1941)

34. HARPER, A.A. und H.S. RAPER
Pancreozymin, a stimulant of the secretion of
pancreatic enzymes in extracts of the small intestine.
J. Physiol. (Lond.) 102, 115 (1943)
35. HARPER, A.A., C. KIDD, T. SCRATCHERD
Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic
secretion in cats.
J. Physiol. (Lond.) 129, 54 (1955)
36. HARTLEY, R.C., E.E. GAMBILL, G.W. ENGSTROM,
W.H. SUMMERSKILL
Pancreatic exocrine function. Comparison of
response to augmented secretin stimulation,
augmented pancreozymin stimulation and test meal
in health and disease.
Amer. J. dig. Dis. 11, 27 (1966)
37. HAVERBACK, B.J., B. DYCE, H. BUNDY, H.A. EDMONDSON
Trypsin, trypsinogen and trypsin-inhibitor in
human pancreatic juice.
Amer. J. Med. 3, 424 (1960)
38. HAVERBACK, B.J., B. DYCE, H. BUNDY, S.K. WIRTSCHAFTER,
H.A. EDMONDSON
Protein binding of pancreatic proteolytic enzymes.
J. clin. Invest. 41, 972 (1962)
39. HAVERBACK, B.J., B. DYCE, P.J. GUTENTAG,
D.W. MONTGOMERY
Measurement of trypsin and chymotrypsin in stool.
A diagnostic test of pancreatic exocrine insufficiency.
Gastroenterology 44, 588 (1963)
40. HUMMEL, B.C.
A modified spectrophotometric determination of
chymotrypsin, trypsin and thrombin.
Canad. J. Biochem. 37, 1393 (1959)
41. JOHANSEN, P.G., C.M. ANDERSON, B. HADORN
Cystic fibrosis of the pancreas.
Lancet I, 455 (1968)
42. JORPES, E. und V. MUTT
Cholecystokinin (CCK). Physiologie und Anwendung.
Klin. Wschr. 48, 65 (1970)
43. KATSCH, G. und L.v. FRIEDRICH
Bauchspeichelfluß auf Ätherreiz.
Klin. Wschr. 1922, 112
44. KNICK, B.
Erfahrungen und Kritik der Sulfonylharnstofftherapie
extradiabetischer Indikationen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 51 (1961)

45. KNICK, B., H. BAIER, H. JÄGER, H. JÖCKEL, G. SCHEUREN
Pankreasdiastaseexkretion bei intravenöser
Tolbutamidbelastung.
Klin. Wschr. 40, 266 (1962)
46. KNICK, B., H. BAIER, H. JÄGER, H. JÖCKEL, G. SCHEUREN
Die exkretorische Pankreasfunktion bei akuter,
parenteraler Belastung mit Sulfonylharnstoffderivaten.
II. Weltkongress für Gastroenterologie-München 1962,
IV, 163
Basel 1963
47. KNICK, B., H. J. LANGE, H. BAIER, H. JÄGER, H. JÖCKEL,
G. HAAS-SCHEUREN
Zur Problematik der exokrinen Pankreasfunktion
nach intravenöser Tolbutamidbelastung bei Stoff-
wechselgesunden und Diabetikern.
Klin. Wschr. 42, 507 (1964)
48. LAGERLÖF, H. O.
Pancreatic function and pancreatic disease,
studied by means of secretin.
Acta med. scand. Suppl. 128 (1942)
49. LUNDH, G.
Pancreatic exocrine function in neoplastic and
inflammatory disease; a simple and reliable new test.
Gastroenterology 42, 275 (1962)
50. MARKS, I. N., S. BANK, E. M. AIRTH
Pancreatic replacement therapy in the treatment
of pancreatic steatorrhea.
Gut 4, 217 (1963)
51. MELLANBY, J.
The mechanism of pancreatic digestion - the
function of secretin.
J. Physiol. (Lond.) 60, 85 (1925)
52. MÜLLER-WIELAND, K.
Vergleich des Reizeffekts von Äther und Sekretin
auf die exkretorische Pankreasfunktion.
Gastroenterologia (Basel) 96, 362 (1961)
53. MÜLLER-WIELAND, K und W. BERNDT
Provokationstest oder Evokationstest - eine
Bereicherung der Pankreasdiagnostik ?
Münch. med. Wschr. 52, 2611 (1966)
54. MÜLLER, L., Z. S. WISNIEWSKI, J. HANSKY
The measurement of fecal chymotrypsin: a screening
test for pancreatic insufficiency.
Aust. Ann. Med. 19, 47 (1970)

55. NAGEL, W., F. WILLIG, W. PESCHKE, F. H. SCHMIDT
Über die Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin
mit Aminosäure-p-nitroaniliden.
Hoppe Seylers Zschr. physiol. Chem. 340, 1 (1965)
56. NARDI, G. L.
Serum trypsin determination in pancreatic disease.
J. Lab. clin. Med. 52, 66 (1958)
57. PASCAL, J. P., N. SANNOU, A. RIBET
Exploration of pancreatic exocrine function by
continuous infusion of secretin.
Amer. J. dig. Dis. 13, 213 (1968)
58. PAWLOW, I. P.
The work of the digestive glands
(English translation by W. H. THOMPSON).
London 1902
59. PETERSEN, H.
The duodenal aspirate following secretin stimulation.
A variance study in man.
Scand. J. Gastroenterol. 4, 407 (1969)
60. REED, A. H., R. J. HENRY, W. B. MASON
Influence of statistical method used on the
resulting estimate of normal range.
Clin. Chem. 17, 275 (1971)
61. RICK, W.
Zur Physiologie und Pathophysiologie der Enzym-
sekretion des Pankreas.
Habil. Schr. Gießen 1963
62. RICK, W.
Der Secretin-Pancreozymin-Test in der Diagnostik
der Pankreasinsuffizienz.
Internist 11, 110 (1970)
63. RICK, W.
Chemical methods in the diagnosis of pancreatic
disease. In: Clinics in gastroenterology, Bd. 1, S. 3
Herausg.: H. T. HOWAT
London, Philadelphia, Toronto 1972
64. RIEDEL, A., E. WÜNSCH, (A. HARTL)
N- α -Benzoyl-arginin- β -naphthylamid als Substrat
zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung
von Trypsin.
Hoppe Seylers Zschr. physiol. Chem. 316, 61 (1959)
65. SANDRITTER, W., U. BECKER, D. MÜLLER, E. F. PFEIFFER
Histochemische Untersuchungen zur Frage der
Funktion der B-Zellen der Langerhans'schen Inseln
nach Stimulierung mit D 860.
Endokrinologie 37, 193 (1959)

66. SARLES, H. und M. MERCADIER
Les pancreatites chroniques de l'adulte.
Paris 1960
67. SARLES, H.
Ciba Foundation symposium on the exocrine
pancreas, S.255
London 1962
68. SARLES, H., J. PASTOR, A. M. PAULI, M. BARTHELEMY
Determination of pancreatic function.
Gastroenterologia (Basel) 99, 279 (1963)
69. SCHMIDT, F. H.
Persönliche Mitteilung
70. SCHÖN, H., B. RÄSSLER, N. HENNING
Über die Untersuchung der exkretorischen
Pankreasfunktion - Methoden zur Aktivitäts -
bestimmung von Trypsin, Chymotrypsin, Carboxy -
peptidase, Lipase und Diastase.
Klin. Wschr. 39, 217 (1961)
71. SCHÖN, H., J. RICO-IRLES, N. HENNING
Über die Untersuchung der exkretorischen Pankreas -
funktion. II. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen
von Pankreasprovokationsmitteln.
Klin. Wschr. 40, 15 (1962)
72. SIMON, H.
Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 32, 83 (1927)
73. SINCLAIR, I. S.
Observations on a case of external pancreatic
fistula in man.
Brit. J. Surg. 44, 250 (1956/57)
74. SPINGOLA, L. J., J. H. MEYER, M. I. GROSSMAN
Potentiated pancreatic response to secretin and
endogenous cholecystokinin (CCK).
Clin. Res. 18, 175 (1970)
75. SZCZEKLIK, A.
Trypsin-like activity of serum: its origin and
electrophoretic separation.
Clin. chim. Acta 23, 219 (1969)
76. TURNBERG, L. A., E. A. JONES, S. SHERLOCK
Biliary secretion in a patient with cystic dilatation
of the intrahepatic biliary tree.
Gastroenterology 54, 1155 (1968)
77. VILLARET, M. und L. JUSTIN-BESANCON
Physiologie de la sécrétion pancréatique de
l'homme étudiée par la fistulisation du canal
de Wirsung.
Nutrition (Paris) 6, 209 (1936)

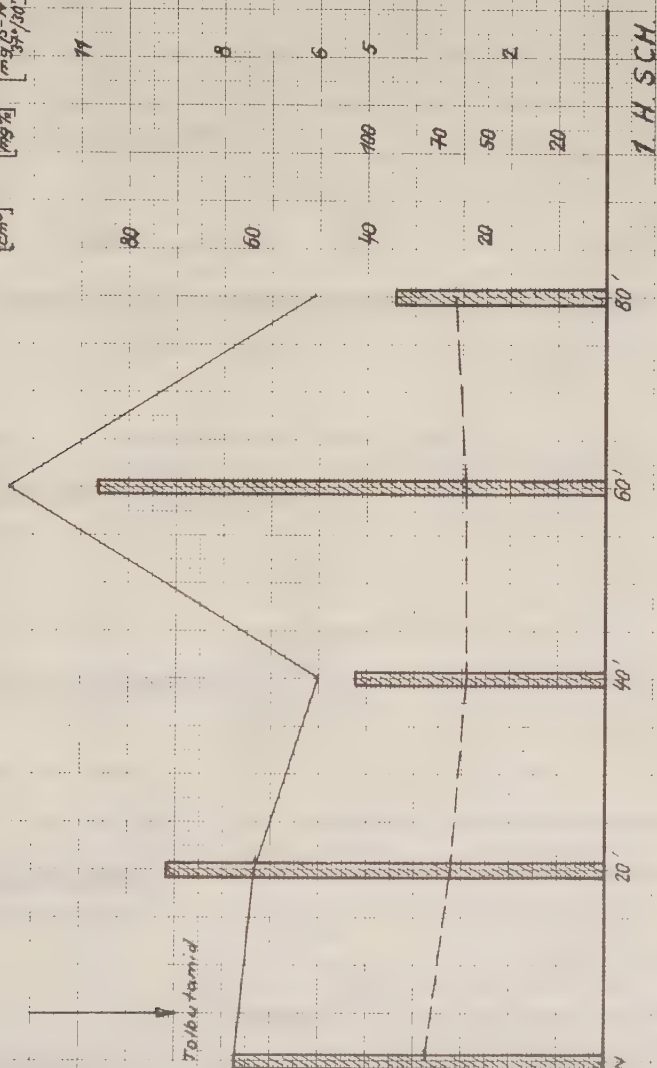
78. WEISS, A. und W. SCIALES
The effect of tolbutamide on human basal
gastric secretion.
Ann.intern.Med. 55, 406 (1961)
79. WORMSLEY, K.G.
Response to secretin in man.
Gastroenterology 54, 197 (1968)
80. WORMSLEY, K.G.
The response to infusion of a combination of
secretin and pancreozymin in health and disease.
Scand.J.Gastroenterol. 4, 623 (1969)
81. WORMSLEY, K.G.
The exocrine pancreas.
Brit.J.clin.Pract. 24, 275 (1970)
82. WORMSLEY, K.G.
Tests of pancreatic function.
Brit.J.clin.Pract. 24, 271 (1970)
83. WORMSLEY, K.G.
Tests of pancreatic function.
Proc.roy.Soc.Med. 63, 431 (1970)
84. WORMSLEY, K.G.
Further studies of the response to secretin
and pancreozymin in man.
Scand.J.Gastroenterol. 6, 343 (1971)
85. WORMSLEY, K.G.
Pancreatic function tests. In: Clinics in
gastroenterology, Bd. I, 1, S. 27.
Herausg.: H.T. HOWAT
London, Philadelphia, Toronto 1972
86. YOUNGS, G.R., J.E. AGNEW, G.E. LEVIN, I.A. BOUCHIER
Radioselenium in duodenal aspirate as an
assessment of pancreatic exocrine function.
Brit.med.J. 1, 252 (1971)
87. HARTMANN, W., St. BRETSCHNEIDER, S. RAPTIS,
W. WOLFERT, P.H. CLODI
Die exokrine Pankreasfunktion bei Diabetes
mellitus und seiner Behandlung. In: Diabetes
mellitus. Verh.d.l.Internat.Donau-Symposiums
über Diabetes mellitus, S. 303. Herausg.:
A. BERINGER und E. DEUTSCH.
Wien 1970

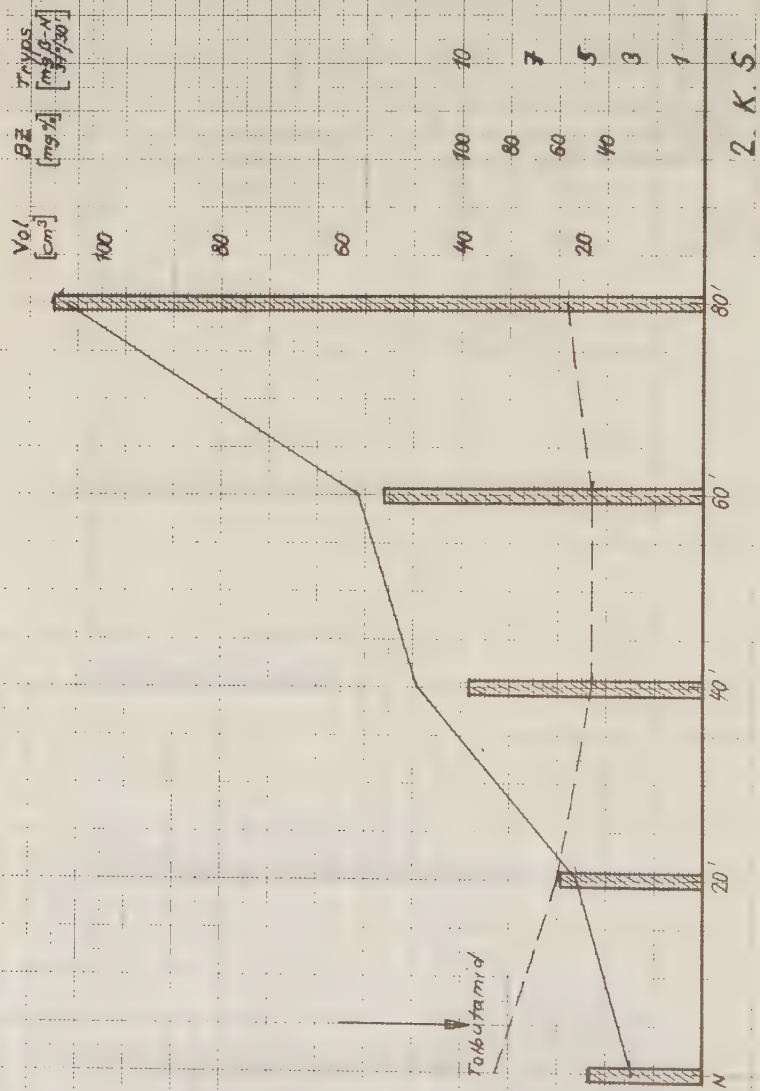
7. A N H A N G

Auf den folgenden Seiten sind die für jeden einzelnen Probanden ermittelten Meßwerte in Form von Graphiken dargestellt. Auf der Abszisse sind die verschiedenen Zeitpunkte der Probenentnahmen aufgezeichnet; bei N sind die vor der Injektion von Tolbutamid gemessenen Daten aufgetragen. Es folgen die Werte, die 20, 40, 60 und 80 Minuten nach Tolbutamidinjektion gefunden wurden. Die Sekretvolumina sind in Kästchenform, die Blutzuckerkonzentrationen als gestrichelte Linie und die absoluten Trypsinaktivitäten als durchgezogene Linie eingezeichnet. Der jeweilige Maßstab ist rechts am Rand zu finden. Die Meßwerte der Probanden sind in der gleichen Reihenfolge wie in der im Kapitel " Ergebnisse " angeführten Tabelle gewählt.

DIABETIKER

Vol. BZ $Trips$
 $[cm^3]$ $[mg\beta-N]$
 $[350/30]$





Vol [cm³]
 BZ [mg %]
 Tryps [mg β-N / 30']

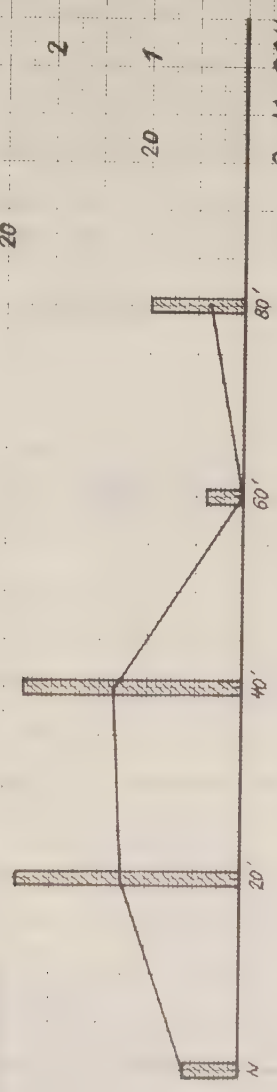
40
 100
 5

80
 60
 20

2
 1
 20

3. K. SCH.

Tolbutamid



Vol. $[cm^3]$

BZ $[mg\%]$

TRYPS $[mg\beta-N]$
 $[3 \times 130]$

130

120

100

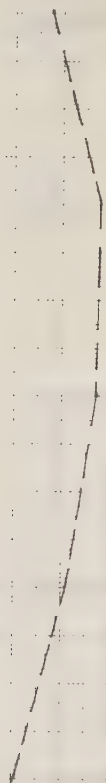
40

5

20

50

10



Tolbutamid

80'

60'

40'

20'

N

3

2

1

3

2

1

4. E. SCH.

Vol
[cm³]

BZ
[mg %]

Tryps
[mg β-N
37°/30']

180

160

140

120

100

5

4

3

2

1

48

20

10

5

5 L SCH.

80'

60'

40'

20'

N

Tolbutamid



GR
[mg%]
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

Vol.
[cm³]
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500
510
520
530
540
550
560
570
580
590
600
610
620
630
640
650
660
670
680
690
700
710
720
730
740
750
760
770
780
790
800
810
820
830
840
850
860
870
880
890
900
910
920
930
940
950
960
970
980
990
1000

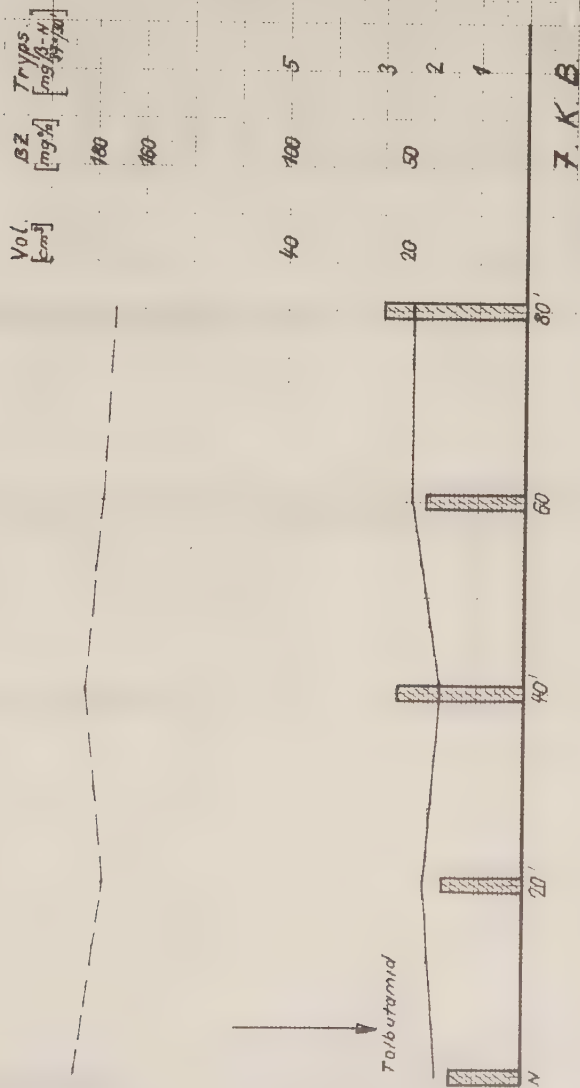
TRYPS
[mg β-N
34 130]

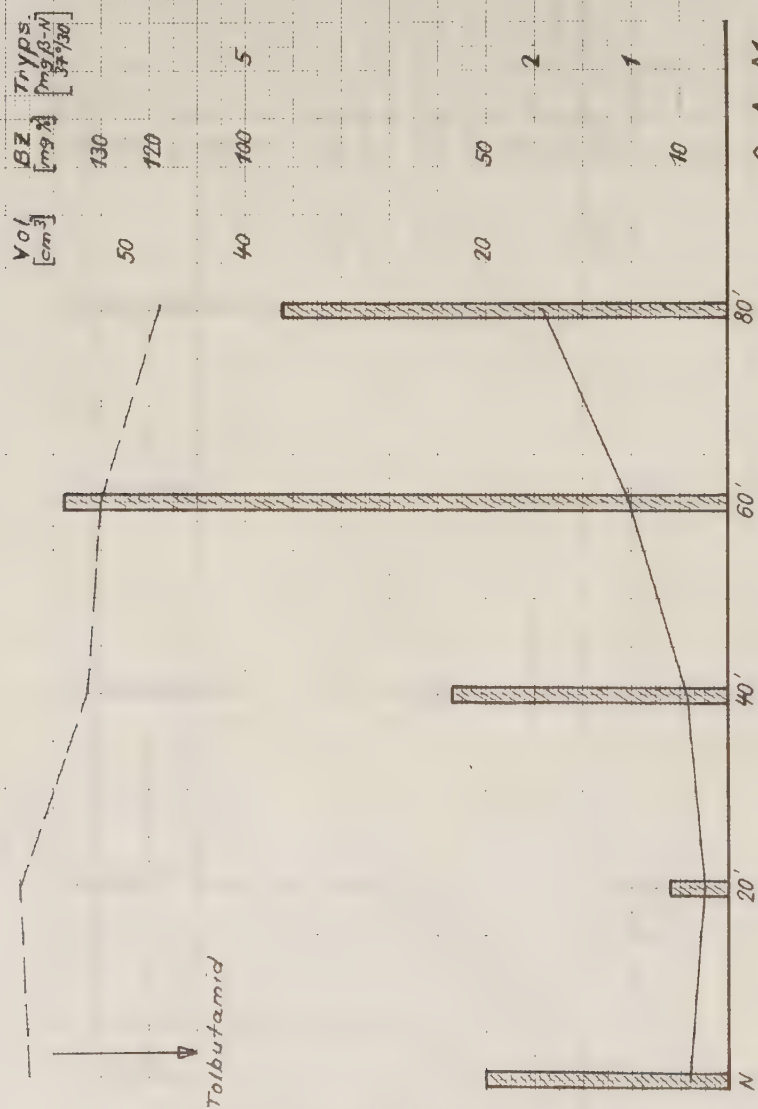
Tolbutamide

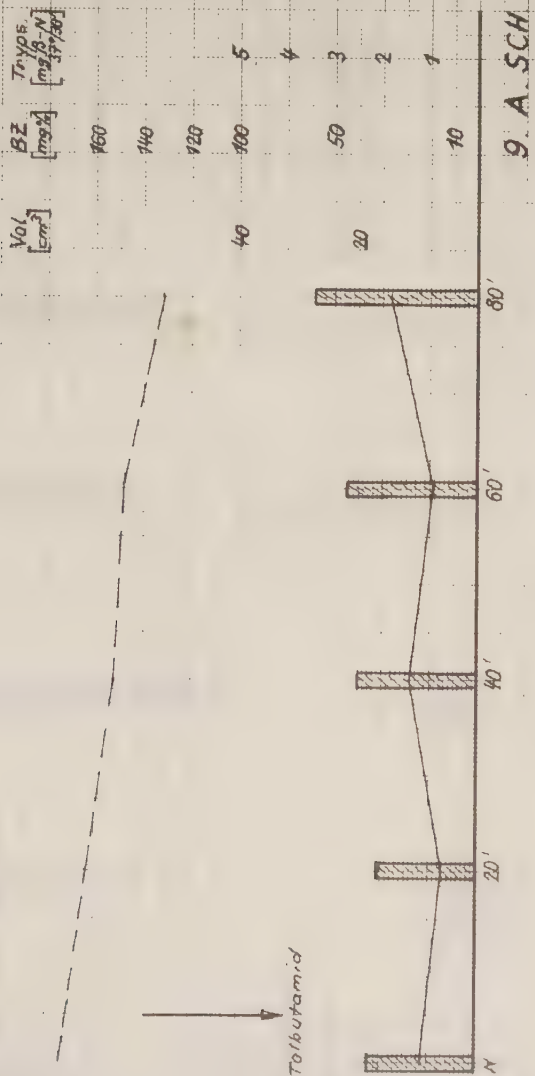
80'



6. A. R.

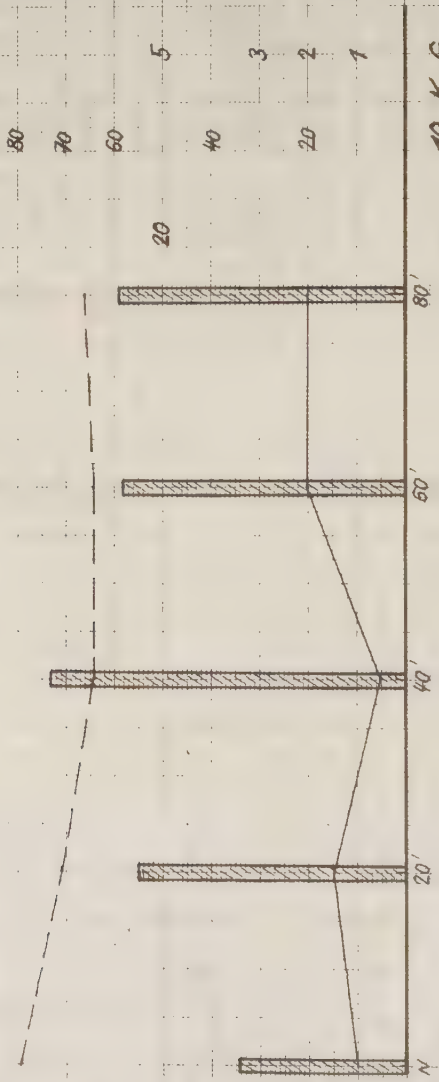




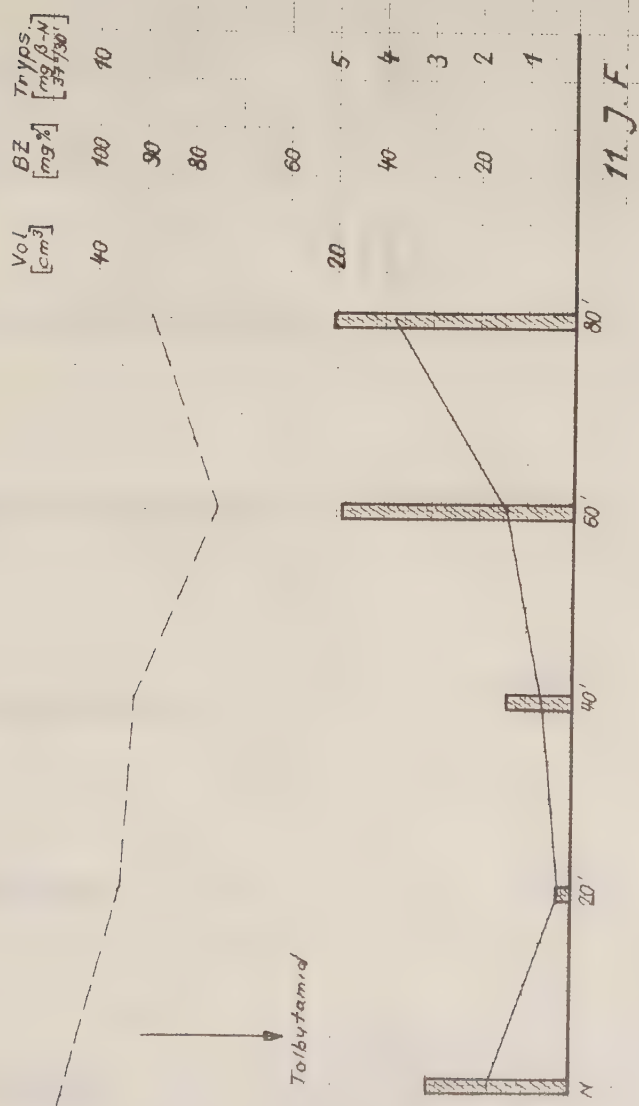


Vol. [cm³]
 BZ [mg/g]
 T. r. yos [mg/g-M]
 [mg/100']

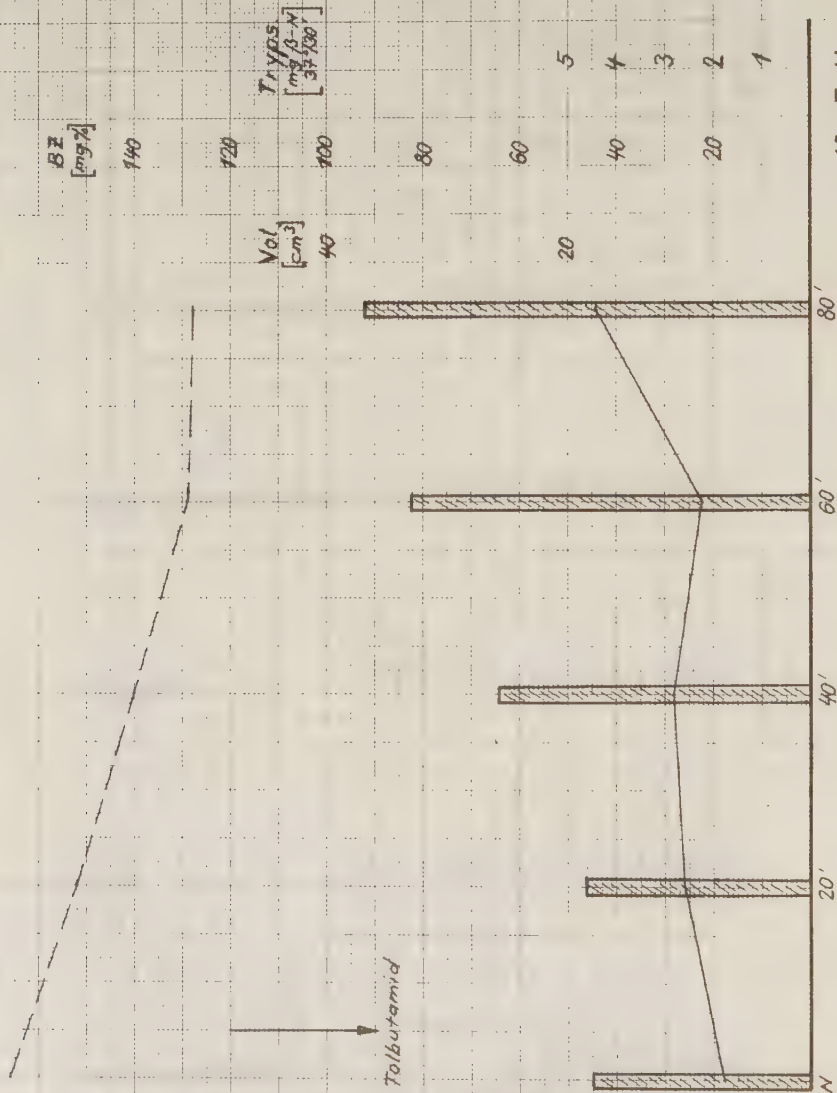
Tolputamid



10 K. G.



12. E. K.



Tolbutamid

Vol
[cm³]

BZ
[ms%]

Tryps
[$\frac{mg}{\beta-N}$]
[$\frac{3\frac{1}{2}}{130^2}$]

70

60

50

5

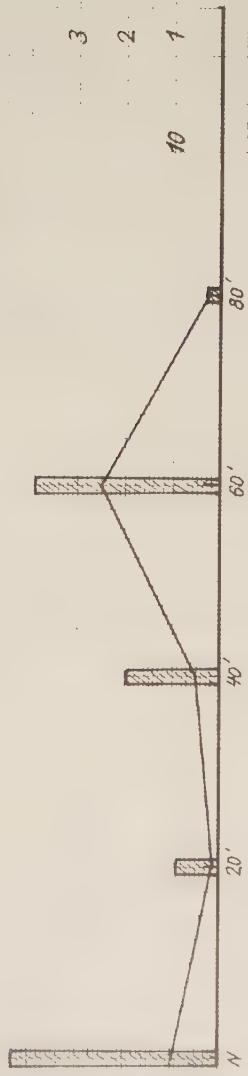
3

2

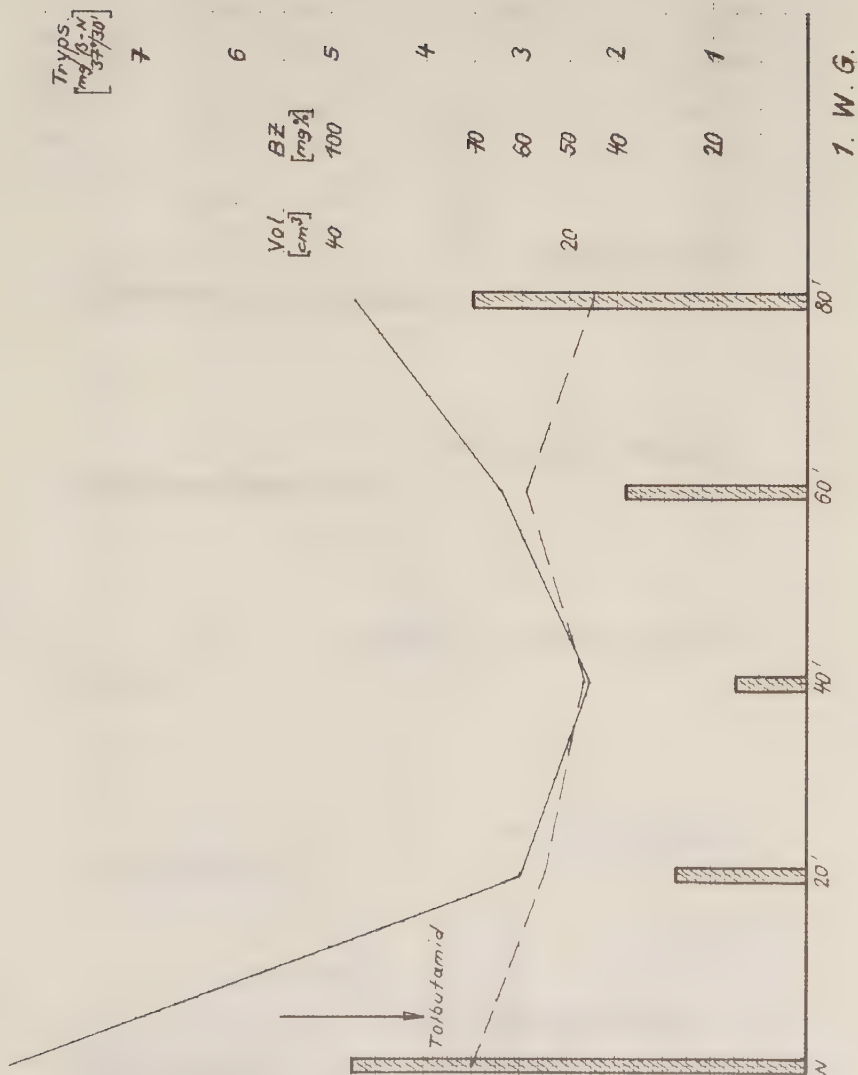
1

10

13 H.T.



NICHT - DIABETIKER



Vol. Tr. pos.
[mg%] [mg%]

11

8

5

4

2

1

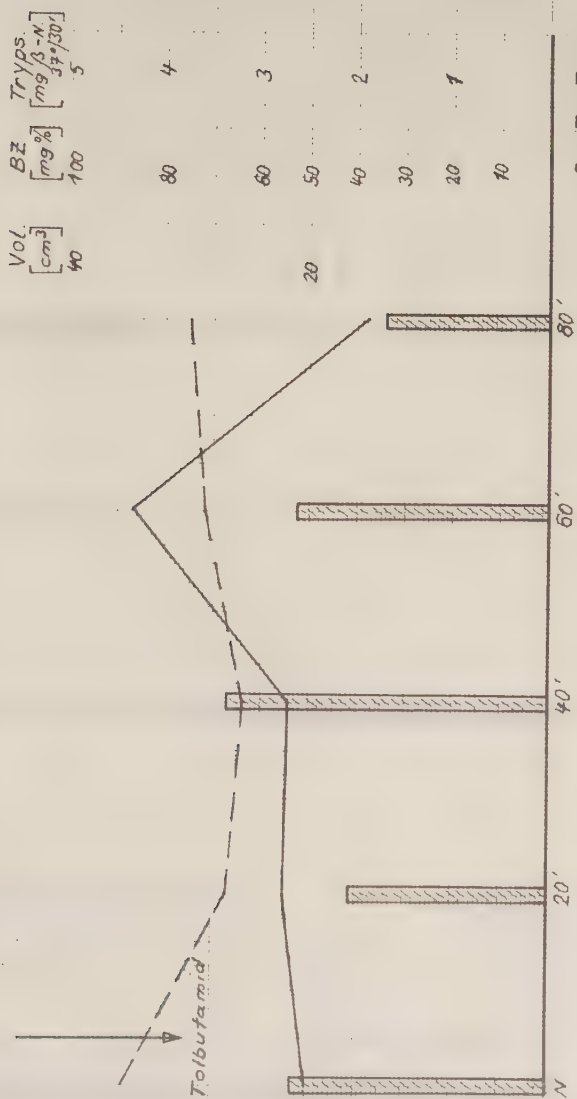
60

40

20

2. M. M.





T_{types}
[mg β - H]
[$\frac{\text{mg}}{\text{g}} / 30$]

BZ
[mg %]

Vol
[cm³]
200

180

120

80

40

5

4

3

2

100

80

60

40

80'

60'

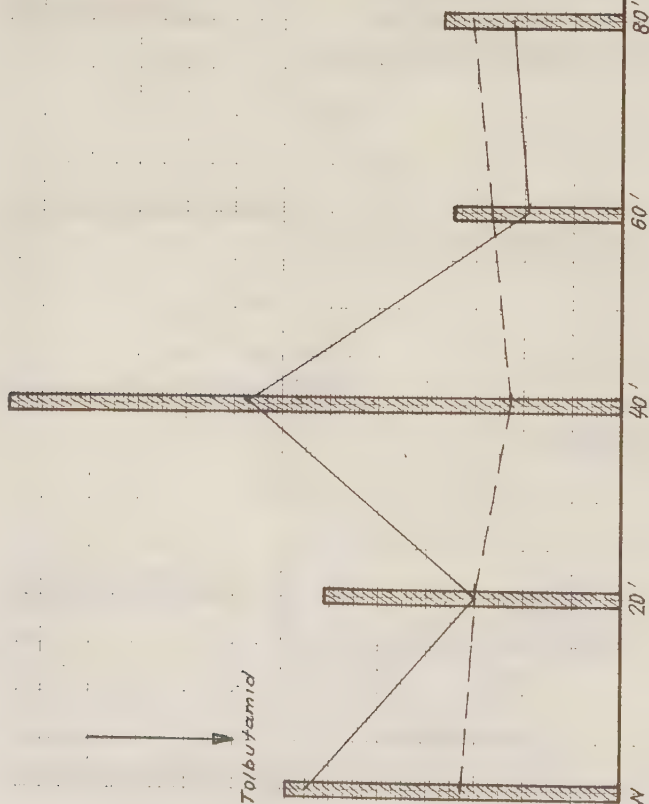
40'

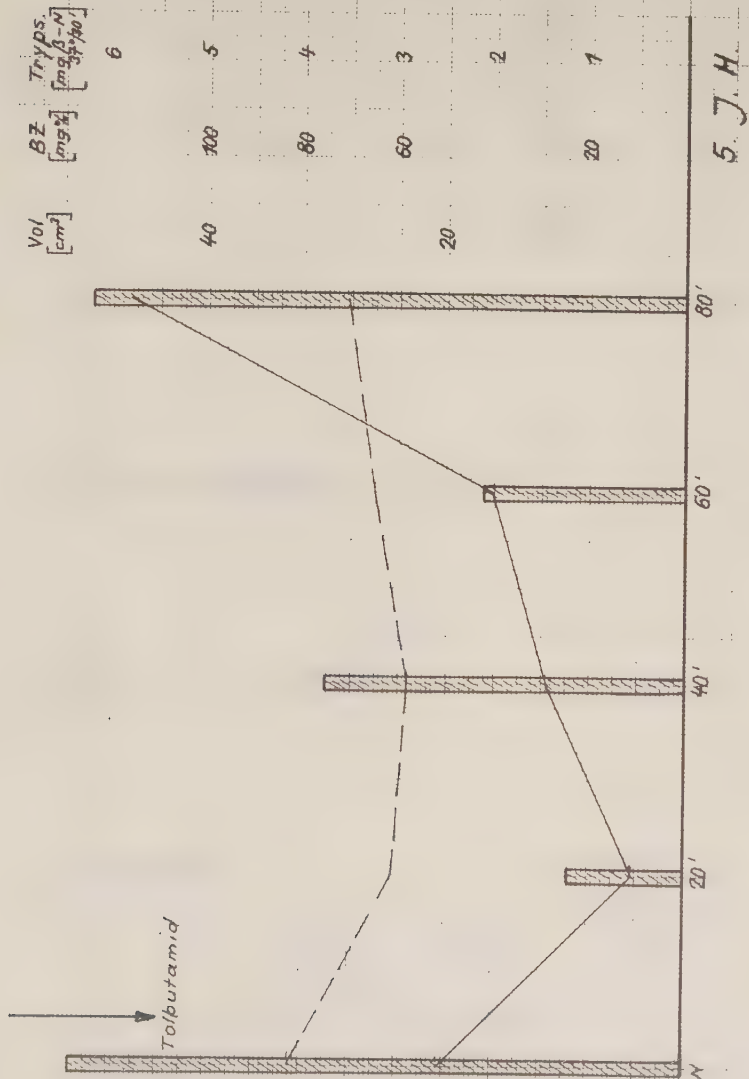
20'

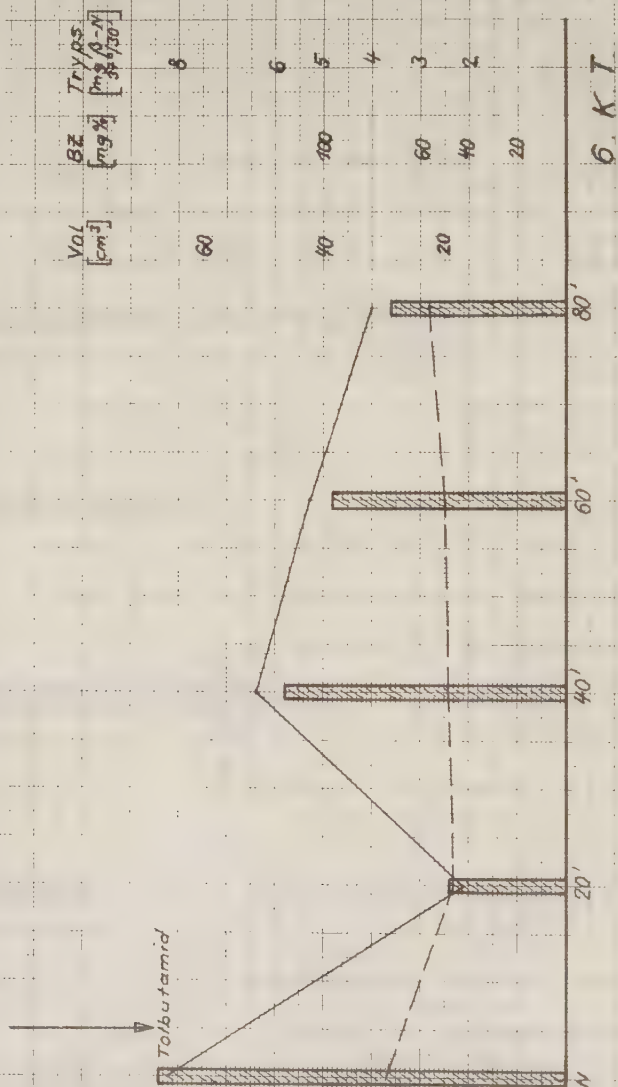
N

4. H. M.

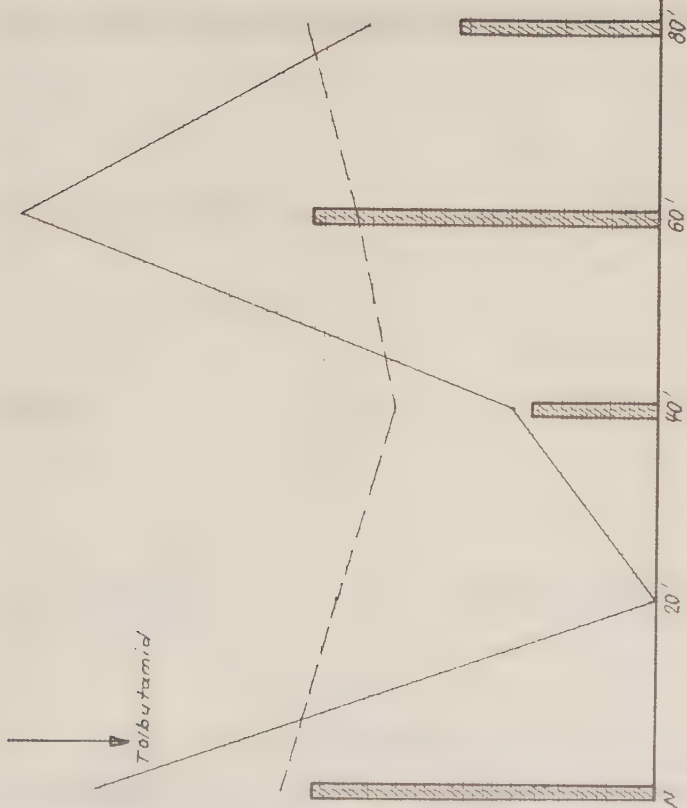
Tolbutamid







Trips.
 $\left[\frac{\text{mg}}{\text{g}} \cdot \frac{\text{g}}{\text{N}}\right]$



Vol.
 $[\text{cm}^3]$

BZ
 $[\text{mg/g}]$

30

80

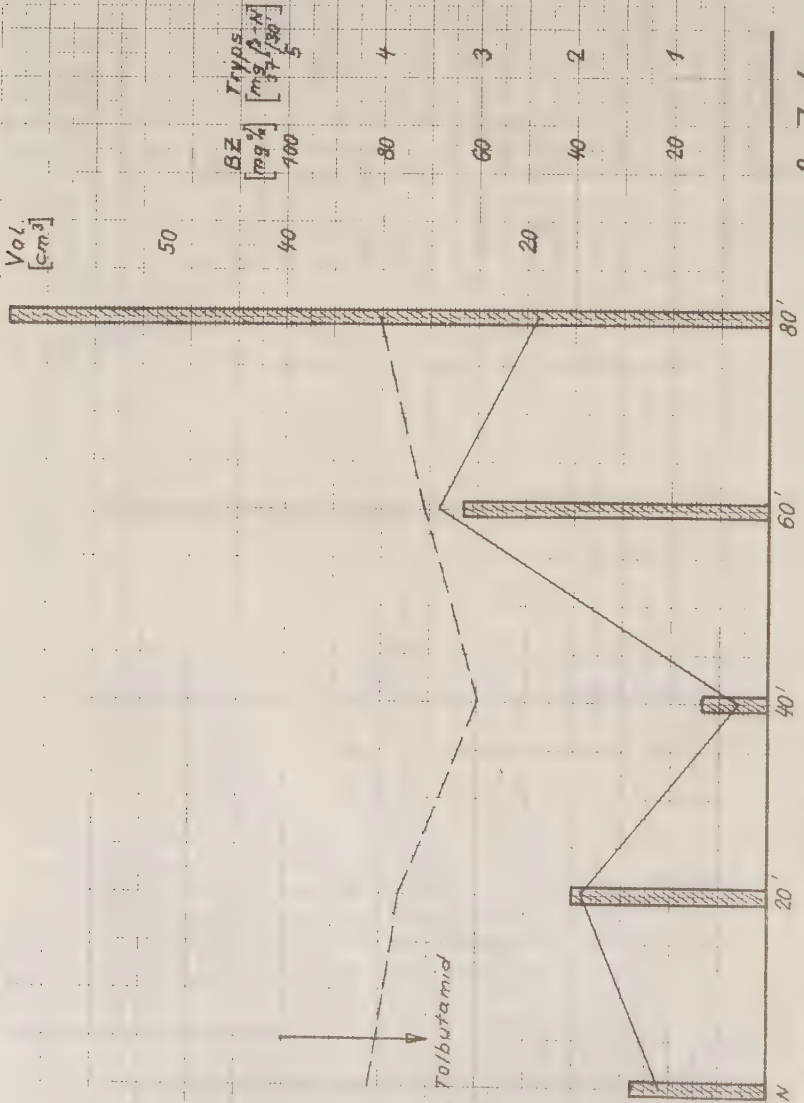
60

50

20

7 A-M R

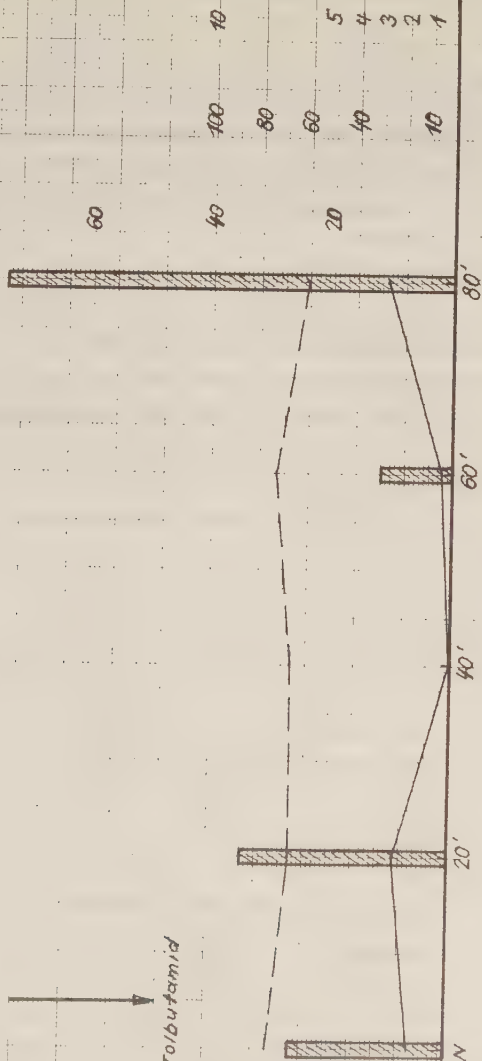
8. J. L.





Vol. Tryps
[cm³] [mg%] $\left[\frac{mg}{\beta-N} \right]$
80 60 40 20

Tolbutamid



9. A. L.

Herrn Professor Dr. B. Knick möchte ich für die Überlassung des Themas, seine Anregungen sowie sein Interesse beim Fortgang der Arbeit und seine große Geduld bei der Fertigstellung danken.

Herrn Dr. E. Foltin vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz danke ich für die Beratung beim statistischen Teil der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 7.2.1939 wurde ich als zweites Kind des Chirurgen Dr.med. Johannes Berner und seiner Ehefrau Dr.med. Charlotte Berner in Mainz geboren. Durch Kriegsergebnisse kamen wir nach Halle/Saale, wo ich 1944 eingeschult wurde. In den folgenden zwei Jahren war ich in einem Kinderheim im Harz untergebracht und kehrte dann für kurze Zeit nach Halle zurück. 1948 kam unsere Familie in Bingen/Rhein wieder zusammen, wo ich im gleichen Jahr in die Hildegardisschule aufgenommen wurde. Nachdem wir nach Ingelheim-Nord umgezogen waren, wo mein Vater mittlerweile eine Allgemeinpraxis gegründet hatte, wechselte ich 1955 zum Sebastian-Münster-Gymnasium nach Ingelheim über. 1958 legte ich dort das Abitur ab. Im Sommersemester 1958 begann ich an der Universität Mainz mit dem Studium der Medizin; 1960 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Die ersten beiden klinischen Semester verbrachte ich an der Universität Wien und kehrte dann nach Mainz zurück, um Ende 1964 das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen abzuschließen. Die folgende zweijährige Medizinalassistentenzeit leistete ich in Ingelheim (innere Medizin), Rheinhausen/Duisburg (Gynäkologie) und München (innere Medizin und Chirurgie) ab. Februar 1967 erhielt ich die ärztliche Approbation. Mai 1967 begann ich meine Weiterbildung in der Anästhesie am Knappschaftskrankenhaus Püttlingen/Saar, wo ich auch das damals noch für Anästhesisten vorgeschriebene internistische Halbjahr ableistete. November 1969 wechselte ich zur Anästhesieabteilung und Beatmungszentrale der Städtischen Krankenanstalten Saarbrücken über, wo ich noch heute arbeite. Juli 1971 erhielt ich die Anerkennung als Fachärztin für Anästhesie. Mai 1972 heiratete ich den Arzt und Zahnarzt Dr. Guntram Fricke; Juli 1973 wurde unsere Tochter Anja geboren.

